

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Análisis de la interacción ventrículo-valvulo-arterial en pacientes con estenosis aórtica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Enrique Gutiérrez Ibañez**

Directores

**Francisco Fernández-Avilés Díaz**

**Javier Bermejo Thomas**

**Raquel Yotti Álvarez**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**Tesis Doctoral**

**Análisis de la interacción ventrículo-valvulo-arterial  
en pacientes con estenosis aórtica**

**Enrique Gutiérrez Ibañez**

***Madrid, 2015***



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**Tesis Doctoral**

**Análisis de la interacción ventrículo-valvulo-arterial  
en pacientes con estenosis aórtica**

**Enrique Gutiérrez Ibañez**

***Madrid, 2015***

***Directores***

***Prof. Dr. Francisco Fernández-Avilés Díaz***

***Dr. Javier Bermejo Thomas***

***Dra. Raquel Yotti Álvarez***



Don Francisco Fernández-Avilés, Catedrático de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Don Javier Bermejo Thomas, profesor asociado de la Universidad Complutense de Madrid, y Doña Raquel Yotti Álvarez, doctora en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid

#### CERTIFICAN

Que D. Enrique Gutiérrez Ibañes, licenciado en Medicina por la Universidad de Zaragoza, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Análisis de la interacción ventrículo-valvulo-arterial en pacientes con estenosis aórtica” que presenta como Tesis Doctoral para alcanzar el grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que conste, firmamos la presente en Madrid, a 15 de octubre de 2015.

Prof. Dr. Francisco Fernández-Avilés

Dr. Javier Bermejo

Dra. Raquel Yotti



*Para mis padres.*

*Para Vicky.*





# INDICE

INDICE.....	7
AGRADECIMIENTOS.....	11
RESUMEN .....	13
SUMMARY .....	19
ABREVIATURAS.....	25
ECUACIONES.....	27
1 INTRODUCCIÓN .....	29
1.1 IMPORTANCIA DE LA ESTENOSIS AÓRTICA .....	31
1.1.1 Epidemiología de la estenosis aórtica .....	31
1.1.2 Historia natural de la estenosis aórtica .....	32
1.1.3 Diagnóstico de la estenosis aórtica .....	34
1.1.4 Tratamiento de la estenosis aórtica .....	37
1.2 LA SUSTITUCION VALVULAR AÓRTICA TRANSCATÉTER (TAVI) .....	41
1.2.1 Historia de la TAVI .....	41
1.2.2 Resultados clínicos de la TAVI .....	43
1.2.3 Complicaciones de la TAVI .....	45
1.2.4 Indicaciones actuales y perspectiva de la TAVI.....	49
1.2.5 Limitaciones de la TAVI. Futilidad. ....	52
1.3 POSTCARGA VENTRICULAR EN LA ESTENOSIS AÓRTICA: HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INTERACCIÓN VENTRÍCULO-VALVULO-ARTERIAL .....	57
1.3.1 Concepto de postcarga ventricular. ....	58
1.3.2 La postcarga ventricular en la estenosis aórtica .....	59
1.4 APROXIMACIONES AL ESTUDIO DE LA CARGA VASCULAR:.....	67
1.4.1 Flujo estacionario y resistencia. ....	68
1.4.2 Flujo pulsátil. Inertancia y complianza. ....	69
1.4.3 Propagación y reflexión de ondas. ....	71
1.4.4 Integración de flujo continuo y pulsátil. El modelo Windkessel. ....	73
1.4.5 Análisis de intensidad de ondas .....	77
1.5 El problema de la caracterización hemodinámica de la carga vascular en la estenosis aórtica 79	
2 HIPOTESIS:.....	81

3	OBJETIVOS .....	83
3.1.1	Objetivo general: .....	83
3.1.2	Objetivos específicos: .....	83
4	MÉTODOS .....	85
4.1	ESTUDIO FISIOLÓGICO .....	87
4.1.1	Diseño del estudio .....	87
4.1.2	Pacientes .....	87
4.1.3	Variables clínicas .....	88
4.1.4	Estudio ecocardiográfico .....	88
4.1.5	Estudio hemodinámico invasivo .....	89
4.1.6	Procesado y análisis de señales invasivas .....	92
4.2	ESTUDIO CLÍNICO .....	95
4.2.1	Diseño .....	95
4.2.2	Pacientes .....	95
4.2.3	Variables recogidas .....	95
4.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	101
5	RESULTADOS .....	103
5.1	ESTUDIO FISIOLÓGICO .....	103
5.1.1	Características de los pacientes .....	103
5.1.2	Resultado la intervención .....	105
5.1.3	Comportamiento hipertensivo .....	111
5.1.4	Evolución clínica .....	112
5.2	ESTUDIO CLÍNICO .....	115
5.2.1	Características de los pacientes .....	115
5.2.2	Resultado de la intervención y evolución durante el ingreso .....	118
5.2.3	Comportamiento hemodinámico .....	124
5.2.4	Evolución clínica .....	135
6	DISCUSIÓN .....	147
6.1	Resultados del procedimiento de TAVI en nuestros pacientes .....	149
6.1.1	Complicaciones agudas .....	151
6.1.2	Resultados a largo plazo .....	155
6.1.3	Evolución funcional .....	157
6.2	Carga vascular en los pacientes con estenosis aórtica remitidos a TAVI .....	161
6.2.1	Carga vascular antes del procedimiento .....	161

6.2.2	Carga vascular tras el procedimiento.....	165
6.2.3	Carga vascular en el seguimiento. Impacto sobre el ventrículo izquierdo. ....	169
6.2.4	Implicaciones en el pronóstico clínico. ....	171
6.3	Aplicación clínica. ....	177
6.4	Limitaciones .....	179
6.5	Perspectiva científica .....	181
7	CONCLUSIONES .....	183
8	FINANCIACIÓN.....	185
	ANEXO. PROTOCOLO ASISTENCIAL DE IMPLANTE DE TAVI .....	187
	RERERENCIAS.....	195



## AGRADECIMIENTOS

A lo largo de mi vida he tenido la suerte de encontrarme con un sinfín de personas inteligentes y buenas, sin cuya ayuda nunca hubiera conseguido gran cosa. Nombrarlos a todos sería imposible pero, en lo que se refiere a esta Tesis Doctoral, es necesario mencionar a algunas personas.

En primer lugar, debo agradecer a mi director de tesis, el Profesor Francisco Fernández Avilés, todo lo que ha hecho por mí desde que nos conocimos. Es mi maestro y mi mentor, y la persona que más me ha influido en mi vida profesional. De él he tomado mi concepto de la práctica clínica, y de él he recibido siempre ayuda, confianza y amistad.

La Dra. Raquel Yotti Álvarez y el Dr. Javier Bermejo Thomas, también directores de la tesis, son dos personas de enorme talento, capacidad de trabajo y generosidad, que me han honrado desde hace años con su confianza y su amistad, por lo cual me siento muy afortunado. La mera existencia de este proyecto se debe fundamentalmente a ellos.

El Dr. Jaime Elízaga Corrales, Jefe de Sección de Cardiología Intervencionista, ha confiado desde el principio en mí para ocuparme del programa de TAVI y de muchos otros proyectos, y ha sido un inestimable apoyo profesional y personal durante todos estos años. Juntos hemos valorado literalmente cientos de casos, y para mí siempre ha supuesto una gran ayuda y tranquilidad poder apoyarme en su juicio clínico.

Muchos residentes y becarios del Hospital Gregorio Marañón han contribuido al seguimiento y recogida de datos de los pacientes de nuestro programa de TAVI. Lo han hecho de forma entusiasta y desinteresada, sacrificando su tiempo libre, movidos por interés científico y ganas de ayudar.

Ricardo Sanz y María Eugenia Vázquez han sido personas muy importantes para mí desde que tuve la suerte de conocerlos. Su amistad ha hecho mejores todos los buenos y malos ratos que he pasado en el Hospital Gregorio Marañón, desde el primer día hasta hoy mismo.

Debo agradecer a mis padres su amor y sus desvelos, que probablemente no alcanzo a imaginar, y su apoyo y ayuda en todos los momentos de mi vida.

Por último, y más importante, quiero agradecer a mi esposa Victoria el amor, la inteligencia y la comprensión con que ha iluminado mi vida.

## RESUMEN

### Introducción

La estenosis aórtica es probablemente la valvulopatía más importante en el mundo occidental, debido a su alta prevalencia y al grave impacto que tiene sobre la calidad y esperanza de vida de las personas que la padecen, de modo que la supervivencia en los pacientes sintomáticos es de aproximadamente un 50% a dos años. Durante décadas, la sustitución valvular quirúrgica ha sido la única opción de tratamiento con capacidad para modificar el pronóstico de la estenosis aórtica, y sin embargo, un 30% de los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática no son operados por diversos motivos.

En los últimos años, la sustitución valvular aórtica con catéter (TAVI) ha surgido como una opción de tratamiento para pacientes inoperables y de alto riesgo quirúrgico. La TAVI es superior al tratamiento farmacológico, reduciendo la mortalidad y mejorando los síntomas; además, en pacientes de alto riesgo quirúrgico, la TAVI tiene resultados al menos tan buenos como la cirugía. En la última década se ha producido un gran avance en los dispositivos y técnicas disponibles para TAVI, lo que ha contribuido a mejorar los resultados y reducir las complicaciones.

La oposición al flujo sistólico en la estenosis aórtica viene determinada por la suma de la obstrucción valvular y la carga vascular. Esta última a menudo se encuentra anormalmente alta en la estenosis aórtica, debido a la hipertensión arterial y a la alta prevalencia de enfermedad vascular sistémica que presentan estos pacientes, lo que contribuye de forma importante a la postcarga total del ventrículo izquierdo. Además, entre la obstrucción valvular y la carga vascular existe un fenómeno de interdependencia, de forma que al reducir uno de los componentes aumenta el otro, y a la inversa.



Esto tiene implicaciones importantes en el diagnóstico de la estenosis aórtica, y también en puede tenerlas en los resultados clínicos de la sustitución valvular aórtica quirúrgica o percutánea. La hipertensión arterial descontrolada en el momento del diagnóstico puede reducir el volumen latido y los gradientes transvalvulares, haciendo difícil la valoración de la severidad de la obstrucción valvular. Tras la sustitución valvular aórtica, una carga vascular anormalmente alta podría tener un efecto negativo, al limitar el beneficio de la reducción de la carga obtenida con la desobstrucción valvular. Con todo, en la actualidad son escasos los estudios que han valorado la implicación pronóstica de la carga vascular tras la sustitución valvular, y los que lo han hecho han llegado a conclusiones dispares.

El estudio profundo de la carga vascular no puede limitarse a un modelo estacionario de flujo, sino que debe tener en cuenta los componentes pulsátiles y estacionarios de la carga vascular para conseguir una caracterización completa de la misma. Para ello, es posible utilizar principalmente dos modelos hemodinámicos: el modelo oscilatorio y el análisis de intensidad de ondas.

### **Hipótesis y objetivos**

Este trabajo parte de la hipótesis de que la carga vascular en los pacientes sometidos a TAVI está anormalmente alta, y que esto tiene un impacto negativo sobre los resultados fisiológicos y clínicos de la intervención.

El objetivo del estudio fue caracterizar la carga vascular en los pacientes con estenosis aórtica sometidos a TAVI, su relación de interdependencia con la obstrucción valvular aórtica, su reacción a la desobstrucción valvular mediante el procedimiento de TAVI, y sus implicaciones pronósticas en los pacientes sometidos al procedimiento.

## Métodos

Para estudiar la carga vascular y su relación con la obstrucción valvular de forma completa y precisa utilizamos registros invasivos simultáneos de flujo y presión en un número pequeño de pacientes (23) inmediatamente antes y después del procedimiento de TAVI. Esto nos permitió caracterizar los componentes estacionarios (resistencia) y pulsátiles (impedancia, complianza) de la carga, para lo cual utilizamos el modelo de flujo oscilatorio y el de análisis de intensidad de ondas.

Este estudio fisiológico proporcionó evidencia de una carga vascular aumentada en los pacientes sometidos a TAVI. Con el objeto de comprobar la importancia clínica de estos hallazgos, diseñamos un segundo estudio retrospectivo en el que incluimos los primeros 174 pacientes sometidos a TAVI transfemoral por estenosis aórtica en nuestro centro. En este estudio los parámetros de carga se calcularon a partir de registros invasivos y no invasivos de presión, y de las exploraciones ecocardiográficas sucesivas. Se recogieron todas las variables clínicas relevantes, los registros de presión durante el procedimiento y el ingreso, y el seguimiento clínico cada 6 meses, registrando eventos adversos preespecificados.

## Resultados

En el estudio fisiológico encontramos una carga vascular aumentada en situación basal, y que se elevó aún más inmediatamente tras la TAVI. Tanto los componentes estacionarios como los pulsátiles de la carga aumentaron tras el procedimiento. Además, pudimos comprobar que tras la intervención se produce una depresión en el volumen latido, que correlaciona con un peor resultado funcional.

En el estudio clínico confirmamos los datos obtenidos en el anterior respecto a la alta carga vascular y su comportamiento adverso tras la desobstrucción valvular. Encontramos que un tercio de los pacientes tienen una reacción hipertensiva aguda tras el procedimiento, y que aproximadamente la mitad se mantienen hipertensos

durante el ingreso, al alta y en el seguimiento a largo plazo. Tanto la respuesta hipertensiva aguda como el mal control a medio plazo de la presión arterial tuvieron un impacto negativo en los resultados clínicos de la intervención, expresado en un exceso de eventos clínicos adversos y una menor regresión de la masa ventricular.

Además, pudimos estudiar los resultados agudos y a largo plazo del procedimiento de TAVI en nuestro centro. La mortalidad a 30 días fue del 7,5%, y al año fue del 17%. Identificamos el EPOC, el sexo varón y el Euroscore logístico como predictores independientes de mortalidad y reingreso por insuficiencia cardíaca, incluyendo eventos precoces; y el Euroscore logístico y la respuesta hipertensiva aguda como predictores de los mismos eventos adversos excluyendo el periodo periprocedimiento precoz. También identificamos una mayor intensidad en la onda compresiva anterógrada, y un mayor cociente entre el diámetro protésico y el aórtico como predictores de la presentación de respuesta hipertensiva aguda.

## **Discusión**

Mediante estos dos estudios complementarios hemos podido realizar la caracterización más completa hasta la fecha de la carga vascular en la estenosis aórtica, y de su respuesta a la sustitución valvular aórtica; hemos dilucidado mecanismos por los que esta carga aumenta tras la desobstrucción valvular; y hemos determinado el impacto pronóstico de la carga vascular en el remodelado del ventrículo y los eventos clínicos adversos.

El papel que desempeña la enfermedad y calcificación vascular en la carga vascular aumentada tras la TAVI, y en particular en la presentación de respuesta hipertensiva aguda, debe investigarse a fondo en futuros estudios; por otra parte, los predictores clínicos encontrados para la respuesta hipertensiva aguda también precisan confirmación y exploración en estudios de mayor tamaño, en los que se confirmen estos hallazgos y se explore el posible efecto diferencial de los distintos tipos de prótesis en esta respuesta.

Por último, se debe investigar el papel del tratamiento farmacológico en la modulación de la respuesta hipertensiva aguda y su impacto pronóstico.

### **Conclusiones**

Concluimos que la carga vascular está aumentada en los pacientes con estenosis aórtica candidatos a TAVI, y que ello tiene un impacto negativo en los resultados clínicos. La hipertensión arterial —y de forma más general, la carga vascular— debe tratarse de forma decidida en los pacientes sometidos a TAVI con el objetivo de obtener una mayor descarga sobre el ventrículo izquierdo, lo que redundará en un mayor beneficio clínico para el paciente.



## SUMMARY

### Introduction

Aortic stenosis is probably the most important valvular disease in the Western World, due to its high prevalence and its serious impact on life expectancy and quality of the patients who suffer from it, so much so that survival is as low as 50% at two years for patients with severe aortic stenosis who are treated medically. For decades now, surgical aortic valve replacement has been the only treatment able to change the clinical course of the disease, and yet, around 30% of patients with severe symptomatic aortic stenosis are not referred to surgery due to various reasons.

In the past years, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has emerged as a treatment option for inoperable or high risk patients with aortic stenosis. TAVI is superior to medical therapy, reducing mortality and improving symptoms; furthermore, in patients at high risk for surgery, TAVI has results at least as good as those of surgery. Over the last decade there have been great advances in devices and techniques available for TAVI, which has contributed to improve its results and lower its complications.

The opposition to systolic blood flow in aortic stenosis is determined by the sum of the valvular obstruction and the vascular load. The latter is often abnormally high in patients with aortic stenosis, due to hypertension and a high prevalence of vascular disease in these patients, which contributes importantly to the total afterload of the left ventricle. Furthermore, there is an interdependence between the valvular and vascular load, so that when one of the components is reduced, the other increases, and viceversa.

This has important clinical implications for the diagnosis of aortic stenosis, and might also impact the clinical results of surgical or percutaneous aortic valve

replacement. An uncontrolled blood pressure at the moment of diagnosis can reduce stroke volume and transvalvular gradients, thus jeopardizing a correct evaluation of the severity of the valvular obstruction. After aortic valve replacement, an abnormally high vascular load can limit the hemodynamic benefits obtained by the valvular obstruction relief. However, few studies to date have analyzed the prognostic impact of vascular load after aortic valve replacement, and those that have done it reached different conclusions.

A profound study of the vascular load cannot be limited to a stationary flow model, but rather has to account for the pulsatile and stationary components of the vascular load in order to achieve a complete characterization of the latter. To this end, it is possible to use mainly two hemodynamic models: the oscillatory flow model and the wave intensity analysis model.

### **Hypothesis and objectives**

This work arises from the hypothesis that the vascular load in patients who undergo TAVI is abnormally high, and that this has a negative impact on the physiological and clinical results of the intervention.

The aim of the study was to characterize the vascular load in patients with aortic stenosis referred to TAVI, its interdependence with aortic valve obstruction, its reaction to valvular obstruction release by TAVI, and its prognostic implications in patients who undergo the procedure.

### **Methods**

In order to study the vascular load and its relation to the valvular obstruction thoroughly and precisely, we used simultaneous invasive flow and pressure tracings

obtained prospectively in a small number of patients (23) immediately before and after TAVI. This allowed us to characterize the stationary (resistance) and pulsatile (impedance, compliance) components of load, for which we used the oscillatory model and the wave intensity analysis.

This physiological study provided evidence of an increased vascular load in the patients treated with TAVI. With the aim of assessing the clinical importance of these findings, we designed a second retrospective study in which we included the first 174 patients who underwent transfemoral TAVI due to aortic stenosis in our center. In this study, vascular load parameters were estimated from invasive and non-invasive pressure records, and from the successive echocardiographic evaluations. All relevant clinical variables were recorded, as well as invasive pressure tracings from the procedure, blood pressure records during admission, and clinical follow-up every 6 months.

## **Results**

In the physiological study we found a high baseline vascular load, which increased even more after TAVI. Both stationary and pulsatile components of load were increased after TAVI. We also found that after the intervention there is a depression in stroke volume, which correlates with functional status.

In the clinical study we confirmed the data obtained in the first one concerning vascular load and its adverse behavior after TAVI. We found that one third of patients suffer an acute hypertensive reaction, and that approximately half of the patients remain hypertensive during admission and on follow-up.



Both acute hypertensive reaction and poor blood pressure control on follow-up had a negative impact on the clinical results of the intervention, expressed as an excess of clinical adverse events, and a lower ventricular mass regression.

Furthermore, we could study short and long-term results of the TAVI procedure in our center. 30-day mortality was 7.5%, and one year mortality was 17%. We identified pulmonary disease, logistic Euroscore and male sex as independent predictors of the combined event of death and admission due to heart failure; when early (30 days) events were removed, only logistic Euroscore and acute hypertensive response remained as independent predictors of the combined event.

We also identified as predictors of presenting an acute hypertensive response a higher wave intensity in forward compression waves and a higher ratio in valve vs aortic diameter.

## **Discussion**

With these two studies we have performed the most complete characterization of the vascular load in aortic stenosis to the present date, and of its response to aortic valve replacement; we have elucidated the mechanisms by which this load is increased after valvular obstruction relief; and we have determined the prognostic impact of the vascular load in the remodeling of the left ventricle and adverse clinical events.

The role played by vascular disease and calcification in the increased vascular load after TAVI, and particularly its relation to acute hypertensive response, needs to be further investigated in future studies; furthermore, the clinical predictors we found for acute hypertensive response should also be investigated more deeply in larger studies, in order to confirm their validity and to explore the possible differential effect of different types of valves in this kind of response.

The possible role of pharmacological therapies in the modulation of the hypertensive response and its clinical impact should also be further investigated.

### **Conclusions**

We conclude that the vascular load is increased in patients with aortic stenosis who undergo TAVI, and that this has a negative impact on the clinical results of the procedure. Arterial hypertension, and more generally vascular load, must be decidedly treated in patients who undergo TAVI, with the aim of obtaining a higher unloading of the left ventricle, which will result in a higher clinical benefit for the patient.



## ABREVIATURAS

AIT	Accidente isquémico transitorio
ACV	Accidente cerebrovascular
CCS	Canadian Cardiovascular Society (escala)
CV	Cardiovascular
DDVI	Diámetro diastólico de ventrículo izquierdo
DM	Diabetes mellitus
DSVI	Diámetro sistólico de ventrículo izquierdo
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETE	Ecocardiograma transesofágico
FC	Frecuencia cardíaca
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HTA	Hipertensión arterial
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
Lpm	Latidos por minuto
NYHA	New York Heart Association (escala)

PAS	Presión arterial sistólica	
PAD	Presión arterial diastólica	
STS	Society of Thoracic Surgery (escala)	
TAVI	Sustitución valvular aórtica con catéter	
TC	Tomografía computerizada	
WIA	Wave intensity analysis (análisis de intensidad de ondas)	
Z	Impedancia	
Z <sub>c</sub>	Impedancia característica	
Z <sub>VA</sub>	Impedancia	valvuloarterial

## ECUACIONES

1	Laplace	$T = \frac{PR}{2}$	T – tensión P – presión R – radio
2	Tensión parietal	$\sigma = \frac{PSVI \cdot DSVI}{4GSVI}$	$\sigma$ – estrés parietal PSVI – presión sistólica DSVI – diámetro telesistólico GSVI – grosor sistólico
3	Ley de Poiseuille	$Q = \frac{\Delta P \cdot \pi \cdot r_i^4}{8\eta l}$	Q – flujo $\Delta P$ – diferencia de presión $r_i$ – radio del vaso $\eta$ – viscosidad de la sangre l – longitud del vaso
4	Ley de Ohm	$R = \frac{\Delta P}{Q}$	R – resistencia $\Delta P$ – diferencia de presión entre dos puntos del árbol vascular Q – flujo sanguíneo
5	Newton	$F = m \cdot a$	F – Fuerza M – Masa a – aceleración
6	Inertancia	$\Delta P = \frac{1}{A} \rho \cdot l \cdot \frac{dQ}{dt}$ $L = \rho \cdot l / A$	$\Delta P$ – cambio de presión A – área del vaso $\rho$ – densidad de la sangre l – longitud $dQ/dt$ – incremento de flujo por unidad de tiempo L – inertancia
7	Complianza	$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$	C – complianza $\Delta V$ – incremento de volumen $\Delta P$ – incremento de presión
8	Elastancia	$E = \frac{\Delta P}{\Delta V}$	E – elastancia $\Delta V$ – incremento de volumen $\Delta P$ – incremento de presión
9	Distensibilidad	$\frac{CV}{V} = \left(\frac{\Delta V}{V}\right) / \Delta P$	CV/V= distensibilidad $\Delta V$ – incremento de volumen $\Delta P$ – incremento de presión V – volumen inicial del vaso
10	Módulo elástico	$EV = \Delta P / \left(\frac{\Delta V}{V}\right)$	EV – módulo elástico $\Delta V$ – incremento de volumen $\Delta P$ – incremento de presión V – volumen inicial del vaso
11	Velocidad de onda	$c = \sqrt{\frac{A}{\rho C}}$	c – velocidad de onda A – área del vaso $\rho$ – densidad de la sangre C – complianza arterial

12	Onda anterógrada	$Pf = \frac{Pm + Zc \cdot Qm}{2}$	Pf – onda anterógrada de presión Pm – onda medida de presión Zc – impedancia característica Qm – onda medida de flujo
13	Onda retrógrada	$Pb = \frac{Pm - Zc \cdot Qm}{2}$	Pb – onda retrógrada de presión Pm – onda medida de presión Zc – impedancia característica Qm – onda medida de flujo
14	Ecuaciones generales de onda sinusoidal	$y(x) = A \cdot \text{sen}(\omega x + \varphi)$ $\omega = 2\pi f$ $T = 1/f$	A – amplitud $\phi$ – fase inicial de la onda $\omega$ – velocidad angular f – frecuencia oscilatoria T – periodo

## 1 INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica es la valvulopatía más importante en los países occidentales, y uno de los grandes problemas de salud cardiovascular, tanto por su prevalencia como por su gravedad.

El principal mecanismo fisiopatológico por el que actúa es aumentando la postcarga del ventrículo izquierdo, y en ello se comporta de forma sinérgica con el sistema vascular. Por este motivo, la intervención sobre la válvula aórtica está orientada a reducir la carga que soporta el ventrículo izquierdo, y la consecución de este objetivo puede verse limitada si la carga vascular está anormalmente elevada, como sucede con frecuencia en nuestros pacientes.

Esta Tesis Doctoral trata sobre la carga vascular en los pacientes con estenosis aórtica, y sobre su sinergia e interdependencia con la carga impuesta por la obstrucción valvular; sobre su comportamiento en respuesta a la desobstrucción mediante el implante de una prótesis aórtica transcatéter (TAVI); sobre la influencia que todo lo anterior tiene en el pronóstico vital y funcional de los pacientes después del procedimiento; y, de forma más general, sobre los resultados clínicos de nuestros pacientes sometidos a una TAVI.

En este capítulo se revisan los aspectos epidemiológicos y clínicos más importantes de la estenosis aórtica para dar una visión general de la importancia del problema; a continuación se exponen las opciones terapéuticas disponibles actualmente: la sustitución valvular aórtica quirúrgica y la TAVI, profundizando en esta última por ser el marco en que se desarrollan los estudios aquí expuestos; después se describe el problema de la doble carga ventricular, y las implicaciones que tiene en el manejo clínico diagnóstico y terapéutico de los pacientes con estenosis aórtica; y por último se revisan los métodos disponibles actualmente para el estudio profundo de la carga vascular, y que nosotros hemos aplicado en nuestra investigación.





## 1.1 IMPORTANCIA DE LA ESTENOSIS AÓRTICA

### 1.1.1 Epidemiología de la estenosis aórtica

La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuente en España y en Europa, donde supone un 40% del total de las enfermedades valvulares.<sup>1</sup> La forma más frecuente es la estenosis aórtica calcificada o degenerativa, responsable de más del 80% de los casos, y que suele aparecer en personas de más de 60 años.<sup>2</sup> Después de la degenerativa, las causas más frecuentes son la reumática (11%) y la congénita (5%), aunque tienen distinto peso según el grupo de edad: en sujetos menores de 50 años la estenosis aórtica congénita es la más frecuente, seguida de la degenerativa y la reumática; por encima de los 50 años, la forma predominante es la degenerativa, seguida de la reumática.<sup>3</sup>

La estenosis aórtica suele presentarse en sujetos de edad avanzada, con una media de 69 años en el momento del diagnóstico en Europa.<sup>3</sup> La falta de grandes estudios poblacionales hace difícil conocer con exactitud la incidencia de la estenosis aórtica en nuestro medio. Un reciente estudio realizado en Suecia<sup>4</sup> muestra una incidencia en torno 23 casos por 100.000 habitantes y año, el doble para sujetos mayores de 75 años.

La prevalencia de la estenosis aórtica en la población general tampoco es bien conocida, ya que los estudios disponibles son escasos, y muchos se han centrado en sujetos de edad avanzada, pero puede estar en torno al 0,8% en la población general.<sup>5</sup>

<sup>6</sup> La prevalencia de estenosis aórtica moderada o severa aumenta exponencialmente con la edad, como han mostrado diversos estudios:<sup>6-8</sup> es del 0,1-0,2% por debajo de los 65 años; del 1,3% entre 65 y 75 años; y alcanza el 3% a partir de los 75 años. Un metaanálisis que recogió los estudios poblacionales realizados en ancianos<sup>9</sup> ha estimado en torno al 12% la prevalencia de estenosis aórtica de cualquier grado en mayores de 75 años, y del 3% la de estenosis aórtica severa. En nuestro medio se ha

estimado la prevalencia de estenosis aórtica en 3% para mayores de 65 años y 7,4% para mayores de 85 años.<sup>10</sup>

Estudios poblacionales y comunitarios apuntan a una prevalencia algo menor de estenosis aórtica en mujeres que en varones.<sup>5, 6</sup> Sin embargo, esta diferencia se hace mayor en estudios comunitarios (es decir, cuando se analizan solo los casos diagnosticados clínicamente), lo que sugiere que, aparte de tener una prevalencia algo menor, la estenosis aórtica podría estar infradiagnosticada en las mujeres.<sup>6</sup> La estenosis aórtica es notablemente menos prevalente en la raza negra que en la caucásica.<sup>5</sup>

Parece existir acuerdo en que el envejecimiento de las poblaciones occidentales asociado a la mayor esperanza de vida va a provocar un aumento en la prevalencia de estenosis aórtica en las próximas décadas.<sup>6, 11</sup> Según un estudio reciente,<sup>9</sup> en Europa hay aproximadamente 40 millones de personas por encima de 75 años, de los cuales 1.3 millones presentan estenosis aórtica severa, y en el 75% de los casos sintomática.

### **1.1.2 Historia natural de la estenosis aórtica**

La historia natural de la estenosis aórtica calcificada o degenerativa comienza con el desarrollo de esclerosis valvular aórtica asintomática. En esta fase de la enfermedad se puede apreciar engrosamiento o calcificación focales de los velos aórticos que no producen un gradiente sistólico patológico. La progresión de la esclerosis aórtica hacia estenosis valvular es habitualmente lenta, con una tasa de conversión a estenosis aórtica del 16%, y a estenosis aórtica severa del 2.5% en un seguimiento medio de 7 años.<sup>12</sup> La estenosis aórtica establecida tiene habitualmente

una progresión lenta, con un aumento de gradiente medio en torno a 7 mmHg al año, y una disminución del área valvular de 0,1 cm<sup>2</sup> al año.<sup>13-15</sup>

La estenosis aórtica tiene buen pronóstico mientras el paciente se mantiene asintomático,<sup>16-19</sup> con un riesgo aproximado de muerte súbita de un 1% anual. Esto no supone que la estenosis aórtica severa asintomática sea una enfermedad benigna, ya que lo habitual es que los pacientes se mantengan sin síntomas pocos meses tras del diagnóstico; así, diversas series muestran que a los dos años del diagnóstico solo la mitad de los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática permanecen vivos y sin operar, y este porcentaje se reduce al 33% a 4 años y 25% a 5 años.<sup>16, 17, 20</sup>

Entre las principales variables que predicen una evolución adversa precoz en pacientes asintomáticos se encuentran los parámetros de severidad de la obstrucción valvular, como la calcificación de la válvula y la velocidad pico;<sup>16, 17, 20, 21</sup> la tasa de progresión de la obstrucción (mayor de 0.3 m/seg/año);<sup>16</sup> la depresión de la función sistólica del ventrículo izquierdo o la hipertrofia severa;<sup>17</sup> la respuesta anormal al ejercicio, especialmente el desarrollo de síntomas en la prueba de esfuerzo;<sup>22</sup> y los niveles elevados de péptido natriurético cerebral.<sup>23-25</sup>

Cuando aparecen síntomas –disnea, angina y síncope, por este orden de frecuencia<sup>26</sup>– el pronóstico de los pacientes empeora dramáticamente si no se sustituye la válvula aórtica. Ross y Braunwald describieron por primera vez la historia natural de la estenosis aórtica en 1968,<sup>27</sup> haciendo notar la alta mortalidad de los pacientes sintomáticos en las escasas y cortas series disponibles en aquel momento. Series posteriores confirmaron estos hallazgos, mostrando una mortalidad en torno al 50% en dos años,<sup>28, 29</sup> que ha sido confirmada y aun superada en series contemporáneas.<sup>30, 31</sup> El único tratamiento que modifica significativamente el pronóstico de estos pacientes es la sustitución valvular aórtica, que se recomienda en todos los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática.<sup>2, 32</sup>

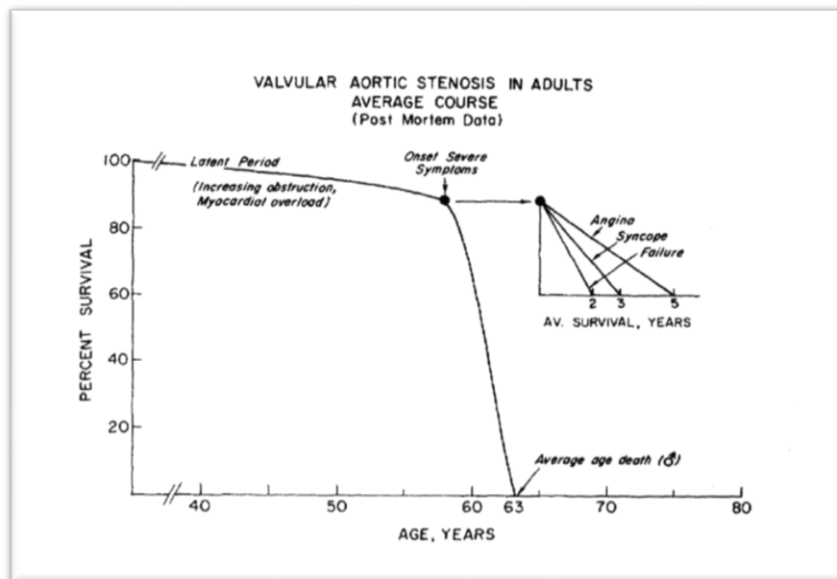


FIGURA 1. EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ESTENOSIS AÓRTICA EN ADULTOS. Evolución natural de la estenosis aórtica en adultos según la descripción original de Ross y Braunwald. Age, years: edad, años; Average age death: edad media de muerte; Average course: evolución típica; Av survival, years: supervivencia media, años; Failure: insuficiencia cardíaca; Increasing obstruction: obstrucción creciente; Latent period: periodo latente; Myocardial overload: sobrecarga miocárdica; Onset severe symptoms: inicio de síntomas graves; Percent survival: porcentaje de supervivencia; Post-mortem data: datos post-mortem. Syncope: síncope. Tomado de Ross y Braunwald, 1968.<sup>27</sup>

### 1.1.3 Diagnóstico de la estenosis aórtica

La sospecha clínica de estenosis aórtica se suele basar en un paciente con síntomas típicos asociados a un soplo sistólico característico, más audible en el foco de auscultación aórtico, irradiado a carótidas, con disminución o abolición total del segundo ruido cardíaco. Las guías de práctica clínica recomiendan el ecocardiograma Doppler transtorácico como prueba de primera elección para el diagnóstico de la estenosis aórtica.<sup>2, 32</sup> Esta exploración permite determinar el gradiente sistólico pico y medio de la válvula aórtica, el área valvular, la anatomía y grado de distorsión y calcificación de la válvula, la presencia y grado de hipertrofia ventricular, la función

sistólica del ventrículo izquierdo, la coexistencia de otras valvulopatías y la presencia de hipertensión pulmonar.

La estenosis aórtica se considera severa cuando la velocidad pico transvalvular es mayor de 4 m/seg, el gradiente medio es superior a 40 mmHg o el área valvular aórtica es menor de 1 cm<sup>2</sup> (0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> si se calcula el área indexada por superficie corporal).<sup>33</sup> Aunque la medición del área valvular aórtica tiene la ventaja teórica de ser independiente de flujo, en la práctica requiere la determinación de la velocidad media transvalvular y en el tracto de salida, así como la medición del área del tracto de salida. Esto introduce varias fuentes potenciales de error. Con todo, el área valvular aórtica tiene interés en pacientes con volumen latido reducido, debido a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o a otros factores, en los que la velocidad y el gradiente pueden estar engañosamente bajos a pesar de una estenosis severa. La velocidad pico y el gradiente medio, por su parte, tienen el problema de ser mediciones dependientes de flujo; es decir, estos índices pueden sobreestimar la obstrucción en caso de regurgitación aórtica o situaciones de alto gasto asociado, o —más frecuentemente— subestimar el grado de obstrucción cuando el volumen latido se encuentra reducido. Por ello actualmente se recomienda valorar en conjunto el grado de obstrucción teniendo en consideración tanto la velocidad como el gradiente medio y el área valvular.<sup>33</sup>

El ecocardiograma transesofágico no es preciso en el estudio rutinario de una estenosis aórtica, aunque puede aportar información complementaria sobre la etiología de la estenosis (válvula bicúspide, enfermedad reumática, calcificación), la morfología valvular, la regurgitación asociada y la anatomía de la raíz aórtica, que pueden ser útiles para la planificación de procedimientos terapéuticos. La determinación del área por planimetría es posible, aunque no parece aportar información más fiable que la del estudio Doppler.<sup>34, 35</sup>

Las pruebas de esfuerzo deben evitarse en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática, pero pueden ser útiles para valorar la capacidad funcional y desenmascarar la presencia de síntomas con el esfuerzo en pacientes con estenosis

aórtica severa que dicen estar asintomáticos. En estos casos, el desarrollo de síntomas durante la prueba es un predictor de progresión y mal pronóstico.<sup>22, 36</sup>

El ecocardiograma de estrés con dobutamina tiene un papel en los pacientes con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo y estenosis aórtica con datos de severidad por área, pero con gradiente medio menor de 40 mmHg. En estos pacientes, en los que se sospecha que el gradiente se encuentra reducido por un volumen latido bajo, el ecocardiograma con dobutamina puede ayudar a distinguir entre una estenosis aórtica severa –cuando la dobutamina produce un aumento del gradiente medio por encima de 40 mmHg o una velocidad pico superior a 4 m/seg, con área menor de 1 cm<sup>2</sup> en todo momento– y una estenosis moderada “pseudosevera” –aquella en que, con la dobutamina y el consiguiente aumento de flujo, el área valvular resulta ser mayor de 1 cm<sup>2</sup>.<sup>37</sup> Además, el eco-dobutamina proporciona información sobre la reserva contráctil del ventrículo izquierdo: una fracción de eyección deprimida que no aumenta con dobutamina es un importante predictor de mortalidad y mal pronóstico funcional postoperatorios.<sup>38, 39</sup>

El cateterismo cardiaco está indicado para valorar la presencia de enfermedad coronaria en pacientes con angina, evidencia de isquemia, disfunción sistólica o factores de riesgo, incluyendo hombres mayores de 40 años y mujeres postmenopáusicas – en la práctica, la inmensa mayoría de los pacientes con estenosis aórtica degenerativa. El cateterismo cardiaco permite también determinar el gradiente transvalvular y el área valvular aórtica, aunque no se recomienda como método diagnóstico de rutina, salvo en los raros casos en que una exploración ecocardiográfica cuidadosa no da información definitiva.<sup>2, 32</sup>

La tomografía computerizada (TC) cardiaca permite valorar en detalle la anatomía de la raíz aórtica, así como la calcificación valvular, coronaria y de la raíz aórtica. En los últimos años ha cobrado especial relevancia en la planificación anatómica del procedimiento de TAVI, para lo que se ha convertido en la exploración preferida.<sup>40</sup>

#### 1.1.4 Tratamiento de la estenosis aórtica

En la fase asintomática, como ya se ha comentado, el riesgo de que un paciente muera súbitamente sin presentar antes síntomas está en torno a un 1% al año, por lo que no se considera indicada la sustitución valvular. Aunque estudios observacionales sugirieron un beneficio del tratamiento con estatinas para retrasar la progresión de la enfermedad,<sup>41, 42</sup> este no se confirmó en un ensayo clínico,<sup>43</sup> por lo que en la actualidad no se recomienda ningún tratamiento específico para la estenosis aórtica asintomática. Sí deben tratarse según las recomendaciones habituales,<sup>32, 44</sup> los factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia, diabetes e hipertensión arterial, y otras comorbilidades del paciente, como la cardiopatía isquémica o la fibrilación auricular.

Cuando la estenosis aórtica se vuelve sintomática, el pronóstico es malo y el único tratamiento que puede modificarlo es la sustitución valvular. Esta reduce drásticamente el riesgo de muerte y mejora los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática. Las experiencias iniciales con técnicas quirúrgicas de reparación valvular tuvieron poco éxito clínico, y fue en la década de los 60 cuando se publicaron las primeras series de sustitución valvular con prótesis metálica, que mostraron unos resultados muy buenos para la época, con mortalidad perioperatoria entre el 4 y 20%, y una mortalidad a medio plazo en torno al 24%;<sup>27, 45</sup> además, se observó que los pacientes que sobrevivían a la intervención presentaban en un 80% de los casos mejoría clínica significativa. En la actualidad la cirugía de sustitución valvular aórtica se realiza con una mortalidad intrahospitalaria que oscila entre un 1-3%<sup>46</sup> en pacientes jóvenes y un 4-8% en ancianos.<sup>47</sup> Por ello, se considera indicada en todo paciente con estenosis aórtica severa que presente síntomas.<sup>2, 32</sup> La lista completa de indicaciones de sustitución valvular aórtica se recoge en la **TABLA 1**.



**TABLA 1. RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA PARA LA CIRUGÍA DE SUSTITUCIÓN VALVULAR AÓRTICA EN LA ESTENOSIS AÓRTICA.**

INDICACIÓN	CLASE	NIVEL
La cirugía de sustitución valvular aórtica está indicada en pacientes con estenosis aórtica severa y síntomas relacionados con la EA	I	B
La cirugía de sustitución valvular aórtica está indicada en pacientes con estenosis aórtica severa que se vayan a someter a cirugía de bypass, de la raíz aórtica o de otra válvula.	I	C
La cirugía de sustitución valvular aórtica está indicada en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa y disfunción sistólica de VI (FEVI<50%) no atribuida a otra causa.	I	C
La cirugía de sustitución valvular aórtica está indicada en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa y una prueba de esfuerzo anormal que demuestre síntomas de ejercicio claramente relacionados con la estenosis aórtica	I	C
La cirugía de sustitución valvular aórtica debe considerarse en pacientes de alto riesgo con estenosis aórtica severa sintomática que son candidatos para TAVI, pero en los que el equipo multidisciplinar recomienda cirugía basándose en el perfil individual de riesgo y la factibilidad anatómica.	Ila	B
La cirugía de sustitución valvular aórtica debe considerarse en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa y prueba de esfuerzo anormal que muestre una caída en la presión arterial por debajo de la basal.	Ila	C
La cirugía de sustitución valvular aórtica debe considerarse en pacientes con estenosis aórtica moderada que se vayan a someter a cirugía de bypass, de la raíz aórtica o de otra válvula.	Ila	C
La cirugía de sustitución valvular aórtica debe considerarse en pacientes sintomáticos con estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente (<40 mmHg) con fracción de eyección normal solo tras una cuidadosa confirmación de la severidad de la estenosis aórtica.	Ila	C
La cirugía de sustitución valvular aórtica debe considerarse en pacientes sintomáticos con estenosis aórtica severa de bajo flujo y bajo gradiente con fracción de eyección deprimida y evidencia de reserva de flujo.	Ila	C
La cirugía de sustitución valvular aórtica debe considerarse en pacientes asintomáticos con fracción de eyección normal y sin ninguna de las alteraciones de la prueba de esfuerzo anteriores, si el riesgo quirúrgico es bajo, y se da uno o más de los siguientes hallazgos: a) Estenosis aórtica muy severa, definida por una velocidad transvalvular pico <5,5 m/s; o b) Severa calcificación valvular y una tasa de progresión de la	Ila	C

velocidad pico transvalvular <0,3 m/s al año		
La cirugía de sustitución valvular aórtica podría considerarse en pacientes sintomáticos con estenosis aórtica de bajo flujo, bajo gradiente y disfunción sistólica sin reserva de flujo.	IIb	C
La cirugía de sustitución valvular aórtica podría considerarse en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa, fracción de eyección normal y ninguna de las alteraciones arriba mencionadas en la prueba de esfuerzo, sin el riesgo quirúrgico es bajo y se da uno o más de los siguientes hallazgos: a) Péptido atrial natriurético marcadamente elevado, confirmado por mediciones repetidas y sin otra explicación alternativa; b) Aumento del gradiente medio de presión con el ejercicio mayor de 20 mmHg; c) Hipertrofia ventricular excesiva en ausencia de hipertensión arterial.	IIb	C

EA: estenosis aórtica. TAVI: sustitución valvular aórtica transcatóter. VI: ventrículo izquierdo. Traducido de Vahanian et al. 2012.<sup>2</sup>

A pesar de la contundente evidencia observacional y las firmes recomendaciones de las sociedades científicas, diversas series muestran que en torno a un 30% de los pacientes con indicación de sustitución valvular aórtica no la reciben.<sup>48</sup> Esto se debe a veces a rechazo por parte del paciente, pero también en muchas ocasiones por parte de los médicos, debido a la avanzada edad de los pacientes, la presencia de comorbilidades o el retraso en el diagnóstico. Aunque series contemporáneas han mostrado que la cirugía puede hacerse en pacientes de alto riesgo con tasas de mortalidad más que aceptables,<sup>47, 49</sup> en la práctica la mayoría de estos pacientes no llegan nunca a intervenir.<sup>48</sup>

Estos pacientes de alto riesgo quirúrgico o edad avanzada que no se someten a sustitución valvular aórtica presentan mala calidad de vida y una pobre supervivencia a medio plazo.<sup>30, 31</sup> Se han probado tratamientos alternativos a la cirugía, como la valvuloplastia con balón, que proporcionan un cierto alivio hemodinámico a corto plazo, pero no modifican sustancialmente la evolución de la enfermedad.<sup>50</sup> En este contexto, en la última década se ha producido el desarrollo, implementación y explosión de una nueva técnica que ha llenado este vacío terapéutico, y se ha

extendido y consolidado como una buena alternativa a la cirugía en muchos pacientes con estenosis aórtica: la sustitución valvular aórtica transcatóter, también conocida como TAVI.

## 1.2 LA SUSTITUCION VALVULAR AÓRTICA TRANSCATÉTER (TAVI)

### 1.2.1 Historia de la TAVI

Ya en la década de 1980 era evidente la necesidad de ofrecer algún tratamiento alternativo a la cirugía a los pacientes con estenosis aórtica que, debido a la edad, a comorbilidades o a otros motivos técnicos, se consideraban inoperables. Por este motivo se popularizó la valvuloplastia aórtica con balón,<sup>51</sup> que proporcionaba un alivio hemodinámico y clínico inmediato a corto plazo,<sup>52</sup> con un riesgo de complicaciones relativamente bajo. No obstante, con la valvuloplastia no se obtenían resultados hemodinámicos duraderos —la tasa de recurrencia de la estenosis severa era del 80% al año— ni tampoco una mejoría en la supervivencia de los pacientes,<sup>50, 53</sup> por lo que la técnica se fue abandonando en la mayoría de los centros, reservándose para casos excepcionales.

A principios de los años 90 se publicó una primera experiencia de implante de válvula aórtica transcatheter en cerdos,<sup>54</sup> lo que fue seguido de otros modelos experimentales, ninguno de los cuales alcanzó la fase clínica. Bonhoefer y colaboradores desarrollaron una válvula biológica hecha con tejido yugular bovino que se empezó a usar en arteria pulmonar en el año 2000,<sup>55</sup> con rápida expansión de esta indicación en los años siguientes. Paralelamente, Cribier desarrolló una prótesis de poliuretano montada sobre un stent metálico para implante en posición aórtica; tras una experiencia inicial en animales, esta prótesis se modificaría, haciendo el material valvular de pericardio bovino.<sup>56</sup>

Cribier realizó el primer implante de una prótesis aórtica percutánea en humanos en 2002.<sup>57</sup> El procedimiento se hizo por vía anterógrada transeptal, en un paciente joven con estenosis aórtica severa en shock cardiogénico, con fracción de eyección 12%, en quien había fracasado un intento de valvuloplastia aórtica con balón.

Tras esta experiencia inicial exitosa, se hicieron los primeros estudios de factibilidad y seguridad, que demostraron una tasa de éxito cercana al 80%, con mejoría hemodinámica y clínica sostenidas.<sup>58, 59</sup>

En 2004, la compañía Edwards (Edwards Lifesciences, Inc, Irvine, CA) adquirió la compañía fabricante de la prótesis, que pasó a llamarse primero Cribier-Edwards, y finalmente Edwards SAPIEN. Paralelamente, la compañía Corevalve desarrolló una bioprótesis distinta, montada sobre un stent autoexpandible de nitinol, cuyos resultados clínicos iniciales se describieron en 2006;<sup>60</sup> la válvula Corevalve fue adquirida y desarrollada posteriormente por la compañía Medtronic (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Desde entonces se han introducido mejoras técnicas progresivas que han simplificado el procedimiento y ayudado a obtener mejores resultados: se ha aumentado la oferta en el tamaño de dispositivos, actualmente con un rango entre 23 y 31 mm; se ha mejorado el diseño de los catéteres de liberación, eliminando por completo la necesidad del abordaje transeptal, y permitiendo un acceso retrógrado rutinario; se ha abierto la posibilidad de nuevas vías de acceso, como el transapical, transaxilar, transaórtico o transcava; se ha reducido progresivamente el tamaño de los dispositivos, desde el 24 French inicial hasta el 14 French actual, lo que ha contribuido a aumentar las indicaciones y reducir la tasa de complicaciones vasculares; y se ha optimizado el diseño de la válvula y la técnica de implante hasta eliminar casi por completo la regurgitación periprotésica.

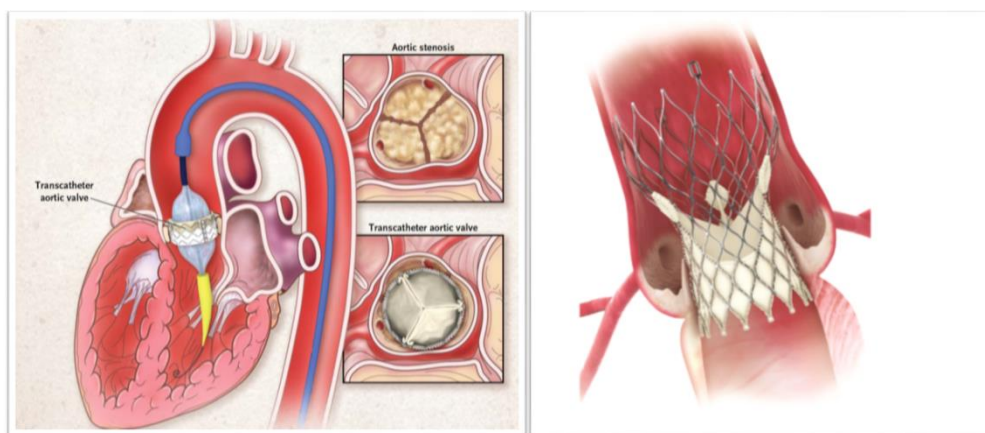


FIGURA 2. DISEÑO DE LAS DOS PRIMERAS VÁLVULAS UTILIZADAS EN TAVI. La figura muestra un esquema del diseño y funcionamiento de las dos principales válvulas utilizadas hasta la fecha para TAVI. A la izquierda, la válvula

expandible con balón Edwards-SAPIEN. A la derecha, la válvula autoexpandible de nitinol Medtronic Corevalve. Tomado de Smith et al.<sup>47</sup> y Adams et al.<sup>61</sup>

---

### 1.2.2 Resultados clínicos de la TAVI

Como en otras técnicas, los estudios clínicos iniciales realizados en TAVI se centraron en la factibilidad y seguridad del procedimiento, en series cortas no comparativas realizadas en pacientes desestimados para cirugía cardíaca. El estudio I-REVIVE<sup>62</sup> incluyó 6 pacientes inoperables en clase IV de la NYHA, con una tasa de éxito del 80%, y excelentes resultados hemodinámicos, con un corto seguimiento clínico. En el estudio RECAST<sup>59</sup> se incluyeron 36 pacientes de las mismas características, consiguiéndose implantar la válvula con éxito en 26 (72%). Este estudio proporcionó además seguimiento a medio plazo de los pacientes, lo que permitió establecer la durabilidad del beneficio hemodinámico en términos de gradiente transvalvular. En estos ensayos iniciales, no obstante, la tasa de complicaciones y de regurgitación periprotésica significativa fue alta. En los grandes estudios actuales, realizados con dispositivos de tercera generación y con una mayor experiencia y estandarización de la técnica, la tasa de éxito del procedimiento es consistentemente mayor del 98%.

Tras los estudios iniciales de seguridad y factibilidad, los ensayos PARTNER analizaron la eficacia clínica de la TAVI en dos escenarios: pacientes inoperables y pacientes de alto riesgo quirúrgico.

El ensayo PARTNER B demostró que la TAVI es superior al tratamiento farmacológico convencional en pacientes inoperables con estenosis aórtica sintomática. En este estudio<sup>30</sup> se aleatorizaron 358 pacientes considerados inoperables a recibir tratamiento médico o TAVI. El objetivo primario analizado fue la tasa de muerte por cualquier causa. Los resultados mostraron un claro beneficio en los pacientes tratados con TAVI, con un 30,7% de mortalidad al año frente al 50,7% del grupo tratado con medicación exclusivamente. Además, el estudio PARTNER B mostró un beneficio funcional en la mayoría de los pacientes tratados con TAVI. En este ensayo, la tasa de éxito fue superior a la descrita en los estudios iniciales, y las complicaciones fueron menos frecuentes, aunque aún hubo una tasa de accidente

cerebrovascular (ACV) del 6,7% al mes, y un 16% de complicaciones vasculares mayores. El estudio permitió también comprobar la altísima mortalidad de los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática en una serie contemporánea; debido a estos resultados, el tratamiento conservador de la estenosis aórtica sintomática se considera inaceptable, salvo en casos en que se prevea una limitada supervivencia por otros motivos, o en que coexistan comorbilidades tan limitantes que impidan un beneficio funcional para el paciente.

El ensayo PARTNER A<sup>47</sup> estableció la TAVI como una alternativa válida a la cirugía en pacientes operables pero de alto riesgo quirúrgico. El estudio aleatorizó 699 pacientes de alto riesgo quirúrgico a cirugía convencional de sustitución valvular o TAVI con la prótesis Edwards SAPIEN. El alto riesgo se determinó por una probabilidad de muerte mayor del 15% a 30 días en caso de intervención quirúrgica. La mortalidad al año en el grupo de TAVI fue del 24,2%, sin diferencias significativas respecto al grupo quirúrgico (26%). Así, el ensayo PARTNER A estableció que la TAVI ofrece resultados clínicos similares a la cirugía cardiaca en pacientes con estenosis aórtica severa y alto riesgo quirúrgico.

Más recientemente, el ensayo US-Corevalve<sup>61</sup> llevó este escenario un paso más allá, mostrando un beneficio clínico de la TAVI frente a la cirugía. El estudio —diseñado para permitir la aprobación del dispositivo en Estados Unidos, y con un objetivo primario de no inferioridad—aleatorizó a 795 pacientes de alto riesgo quirúrgico a cirugía convencional o TAVI con la prótesis Corevalve. Los resultados excedieron las expectativas generales, ya que la TAVI demostró ser superior a la cirugía en prácticamente todos los aspectos. Los pacientes tratados con Corevalve tuvieron una mortalidad global al año significativamente menor que los pacientes tratados con cirugía (14.2% frente a 19.1%,  $p=0.04$ ); este beneficio en mortalidad se mantiene en el análisis a 2 años recientemente publicado (22.2% frente a 28.6%,  $p=0.04$ ).<sup>63</sup> Es notable la reducción de la mortalidad al año que se observa desde el ensayo PARTNER al US-Corevalve, y que se confirma en otros grandes registros y ensayos modernos.<sup>64, 65</sup>

Además de una menor mortalidad global, en el estudio US-Corevalve la TAVI mostró una tasa menor de ACV y de eventos cardiovasculares mayores que la cirugía. Este hallazgo puede considerarse inesperado a la luz de los resultados —diametralmente opuestos—obtenidos en el ensayo PARTNER, e ilustra, quizá inmejorablemente, la tendencia favorable en los resultados clínicos de la TAVI que se ha producido a lo largo de la última década. Un breve repaso de esta evolución y de las tasas contemporáneas de complicaciones puede ayudar a poner en perspectiva los resultados clínicos de la TAVI y sus indicaciones presentes y futuras.

### 1.2.3 Complicaciones de la TAVI

El procedimiento de TAVI es complejo técnicamente y agresivo en muchos aspectos. Un procedimiento estándar requiere la punción de dos arterias y una vena —habitualmente femorales, pero también subclavia u otro acceso alternativo—, el cruce retrógrado de la válvula aórtica y cateterización del ventrículo izquierdo, la realización de una valvuloplastia con balón bajo sobreestimulación ventricular, la inserción de un introductor arterial de gran tamaño y el paso de la prótesis de forma retrógrada por todo el sistema arterial, hasta su colocación en la raíz aórtica, donde distorsiona los velos aórticos nativos hasta rechazarlos completamente en la aorta sinusal, donde quedan enjaulados. Aunque se han descrito múltiples complicaciones en cada uno de estos pasos, hay tres especialmente importantes por su frecuencia y por su gravedad: el ACV, las complicaciones del punto de acceso y la regurgitación paravalvular.

El riesgo de ACV es la complicación que más sombras ha arrojado sobre la TAVI, y uno de los grandes argumentos utilizados para frenar su implementación. En el ensayo PARTNER A, la tasa de ACV de los pacientes sometidos a TAVI fue superior a la de los pacientes operados (5,5% vs 2,4% al mes,  $p=0,04$ ; 8,3% vs 4,3% al año,  $p=0,04$ ). Estos resultados recibieron mucha atención,<sup>66</sup> fueron objeto de análisis específicos<sup>67</sup> y amenazaron con lastrar la implementación de la técnica. Sin embargo, los resultados



de ensayos y registros posteriores han mostrado tasas más bajas de ACV,<sup>68-71</sup> y un metaanálisis de 2012 con más de 10.000 pacientes calculó la tasa en 3,3%;<sup>72</sup> más recientemente, en el registro Sentinel se encontró una tasa del 1,8%.<sup>69</sup> Además, dos metaanálisis<sup>73, 74</sup> han analizado la diferencia entre las tasas de ACV en pacientes sometidos a TAVI y a cirugía convencional, encontrando cifras en torno al 3% para ambos grupos, y sin diferencias significativas en los dos estudios. Por último, el estudio US-Corevalve, mencionado anteriormente, encontró que el riesgo de ACV mayor era más bajo en los pacientes tratados con TAVI que en los sometidos a cirugía convencional (5,8% vs 6,9% al año; 6,8% vs 9,8% a dos años).<sup>61, 63</sup>

El ACV en la TAVI tiene un grave impacto pronóstico, triplicando al menos la mortalidad y dejando secuelas incapacitantes en muchos casos. Es alentador, por ello, comprobar que la incidencia contemporánea es menor que la descrita inicialmente, en gran medida debido a mejoras en la técnica y diseño de los dispositivos. En la actualidad es razonable esperar una tasa de ACV en el primer mes de entre el 2% y el 4%, y los datos más recientes sugieren que este riesgo no es superior al que entraña la cirugía convencional.

Las complicaciones del punto de acceso —habitualmente arterial, aunque también en ocasiones transapical—son relativamente frecuentes en la TAVI, y conllevan un mal pronóstico, con un riesgo de mortalidad a 30 días hasta 4 veces superior. Sin embargo, la incidencia de complicaciones vasculares mayores ha descendido significativamente desde los orígenes de la TAVI hasta la actualidad, principalmente debido al menor tamaño de los dispositivos y a la mayor experiencia de los operadores. Así, de las tasas en torno al 15% del ensayo PARTNER<sup>30</sup> y del registro canadiense,<sup>75</sup> desarrollados entre 2005 y 2009, se ha pasado a tasas entre el 3 y el 6% en la mayoría de los grandes registros publicados en los años siguientes.<sup>61, 68-70</sup> Es de esperar que los nuevos dispositivos, que tienen menor tamaño que los empleados hasta ahora, contribuyan a reducir aún más la tasa de complicaciones vasculares.

La tercera complicación que cabe destacar de la TAVI, por su frecuencia y gravedad, y porque no se presenta salvo de forma excepcional en la cirugía

convencional, es la regurgitación paravalvular. Las válvulas percutáneas tienen una porción del stent cubierta por una falda que debe quedar apuesta sobre el anillo valvular del paciente, sellándolo y evitando la regurgitación. Si la válvula se inserta en una mala posición —demasiado alta o demasiado baja— la falda es ineficaz y se produce regurgitación paravalvular. Por otra parte, aunque la válvula se coloque en el sitio adecuado, puede quedar mal apuesta sobre el anillo por ser demasiado pequeña, o debido a la presencia de un anillo irregular o de nódulos de calcio que impidan una adecuada expansión del stent. La regurgitación intraprotésica, causada por mal funcionamiento de los velos, es en la actualidad excepcional.

La regurgitación paravalvular moderada o severa tras la TAVI tiene un grave impacto en la mortalidad, que es más del doble que la de los pacientes con regurgitación nula o ligera.<sup>76-78</sup> La regurgitación paravalvular moderada o severa se produce en un 10-15% de pacientes según la mayoría de los grandes estudios, y un metaanálisis la cifró en 11,7%.<sup>76</sup> Sin embargo, en los últimos años dos factores se han combinado para reducir significativamente la tasa de regurgitación paravalvular: el estudio de la raíz aórtica mediante angio-TC para la planificación del procedimiento<sup>79-81</sup> y el desarrollo de mejoras en el diseño de los dispositivos. Estos dos factores, probablemente asociados a la mayor experiencia de los operadores y a la mayor conciencia en la importancia del problema, han hecho que en los ensayos realizados recientemente con las prótesis de última generación la tasa de regurgitación moderada o severa haya estado en torno al 3%.<sup>64, 65</sup> Es pronto para saber si estos resultados son generalizables a grandes series observacionales de pacientes, pero sin duda se trata de una tendencia muy alentadora.

Aparte de estas tres complicaciones graves de la TAVI, hay otra que requiere mención por presentar una prevalencia alta en este procedimiento, y mucho mayor que en la cirugía convencional: la necesidad de marcapasos. El implante de una prótesis montada sobre stent en el anillo valvular, protruyendo proximalmente hacia el tracto de salida del ventrículo izquierdo, con frecuencia provoca compresión del sistema de conducción, produciendo bloqueo de rama izquierda o bloqueo de segundo o tercer grado. Este problema es más frecuente en las prótesis autoexpandibles de

nitinol que en las montadas sobre balón.<sup>82</sup> La aparición de trastorno de conducción se ha relacionado con la profundidad de implante de la prótesis, y la preexistencia de bloqueo de rama derecha, entre otros factores.<sup>83</sup>

La proporción de pacientes que necesitan de marcapasos tras una TAVI es muy variable de unos estudios a otros, probablemente debido a tres factores: el riesgo distinto entre los diferentes tipos de prótesis, la falta de criterios uniformes para la indicación del marcapasos y la tendencia a la reducción en las tasas de marcapasos en los últimos años. En el ensayo PARTNER, la frecuencia de implante de marcapasos en los pacientes tratados con la prótesis Edwards fue del 3.8%, similar a la de los pacientes intervenidos con cirugía.<sup>47</sup> Con la prótesis autoexpandible de Medtronic, sin embargo, las prevalencias encontradas son consistentemente mayores, entre el 10% y el 50% en casi todas las series.<sup>83</sup> La diferencia entre las dos prótesis se confirmó en el ensayo CHOICE, donde las tasas de marcapasos para la prótesis Edwards y la Medtronic fueron 17.3% y 37.6% respectivamente ( $p<0.001$ ).<sup>82</sup> Sin embargo, la tasa de marcapasos en la prótesis autoexpandible se está reduciendo en los últimos años, gracias a la mayor experiencia acumulada de los operadores y al diseño progresivamente mejor del dispositivo, que actualmente es casi totalmente recapturable; estos dos factores favorecen un implante más alto de la prótesis, que es la única forma de reducir la incidencia de bloqueo auriculoventricular. Así, en dos ensayos publicados recientemente —el US-Corevalve y el Evolut-R CE— las tasas de implante de marcapasos han sido algo menores: 19.8% y 11.7%.<sup>61, 65</sup>

Por último, otras complicaciones de la TAVI pueden tener lugar de forma menos frecuente: insuficiencia renal, sangrado, perforación cardíaca y endocarditis son algunas de las más importantes. Recientemente nuestro grupo ha revisado las complicaciones de la TAVI y su tendencia temporal a petición de la Revista Española de Cardiología,<sup>84</sup> y hemos participado en estudios multicéntricos sobre diversos problemas concretos de la TAVI como la endocarditis,<sup>85</sup> la degeneración valvular<sup>86</sup> y el sangrado.

En conclusión, aunque las complicaciones de la TAVI son relativamente frecuentes, y a menudo graves, en los últimos años la experiencia acumulada y la mejora de los dispositivos han permitido un descenso gradual en su incidencia, y una mortalidad y morbilidad progresivamente menores. En la actualidad, en centros experimentados y con los nuevos dispositivos, cabe aspirar a una mortalidad precoz en torno al 2-3%, con tasas similares de ACV y de regurgitación paravalvular, y una frecuencia de implante de marcapasos menor del 20%.

#### 1.2.4 Indicaciones actuales y perspectiva de la TAVI.

Basándose fundamentalmente en los estudios PARTNER, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan la TAVI en pacientes con indicación de sustitución valvular aórtica por estenosis aórtica que no sean candidatos a cirugía (indicación IB) y en pacientes que, aun siendo posibles candidatos a cirugía, presenten un riesgo alto a juicio del equipo multidisciplinar (indicación IIa).<sup>2</sup>

No obstante, la mejora progresiva de los resultados clínicos de la TAVI en los últimos años ha hecho que la indicación de la técnica se haya ido extendiendo a pacientes de riesgo intermedio e incluso bajo en muchos centros. Aparte de las complicaciones mayores –cuya tendencia descendente ya se ha explicado–, uno de los principales argumentos utilizados para frenar las indicaciones de TAVI ha sido la falta de datos sobre la durabilidad a largo plazo de las válvulas. Dado que la técnica comenzó a utilizarse en 2002, es difícil que pueda haber grandes series de pacientes con seguimiento a 10 años, pero ya se han publicado series de 5 años<sup>87</sup> con tasas de degeneración valvular en torno al 1%, y el grupo de Cribier, con la serie más antigua del mundo, no ha tenido ningún caso.<sup>88</sup> Además los buenos resultados del procedimiento de TAVI sobre TAVI (valve-in-valve) fomentan la confianza generalizada en que, cuando se presente, la degeneración valvular se podrá tratar fácil y eficazmente con otra TAVI.<sup>88</sup>

En la actualidad están en marcha ensayos clínicos orientados a validar los resultados de la TAVI frente a la cirugía en pacientes de riesgo intermedio (STS score 4-10), cuyos resultados se conocerán próximamente.<sup>88-90</sup> Sin embargo, la comunidad clínica ya se ha adelantado en cierta medida a estos resultados, animada por la experiencia personal y por la fuerte demanda de los pacientes.

Cualquiera que sea el puesto reservado a la TAVI en la medicina del futuro, hay pocas dudas de que la irrupción de la técnica en el panorama de la estenosis aórtica ha supuesto una revolución en muchos aspectos. La disponibilidad de la TAVI ha obligado a cardiólogos y cirujanos a evaluar con gran cuidado pacientes que hasta hace poco se desestimaban para cirugía por varios motivos,<sup>48</sup> impulsando secundariamente el número y calidad de intervenciones quirúrgicas realizadas en la última década;<sup>91</sup> ha propiciado una revisión dirigida de la anatomía cardíaca y de la evaluación por imagen de la misma;<sup>40, 92</sup> ha reavivado el interés científico por la estenosis aórtica, disparando el número de publicaciones sobre esta enfermedad (**FIGURA 3**); ha introducido en el lenguaje cotidiano de muchos clínicos importantes conceptos como la fragilidad o los índices de comorbilidad;<sup>93</sup> y ha fomentado la colaboración multidisciplinar en las decisiones clínicas, impulsando el concepto del *heart team*, cuya creación y participación en las decisiones sobre pacientes con valvulopatías es ahora un mandato de las sociedades científicas, que lo consideran un pilar del éxito en el tratamiento de pacientes complejos.<sup>2, 32</sup>

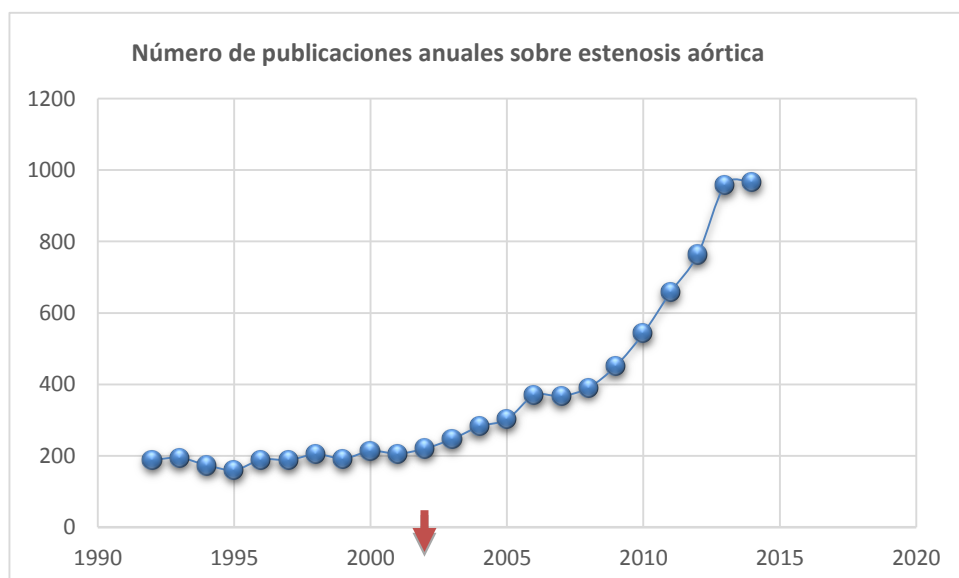


FIGURA 3: EVOLUCIÓN EN EL NÚMERO DE PUBLICACIONES SOBRE ESTENOSIS AÓRTICA EN PUBMED EN LAS DOS ÚLTIMAS DÉCADAS. El gráfico muestra el número anual de artículos científicos sobre estenosis aórtica indexados en Pubmed desde 1992. La flecha roja marca el año 2002, cuando se realizó el primer procedimiento de TAVI.

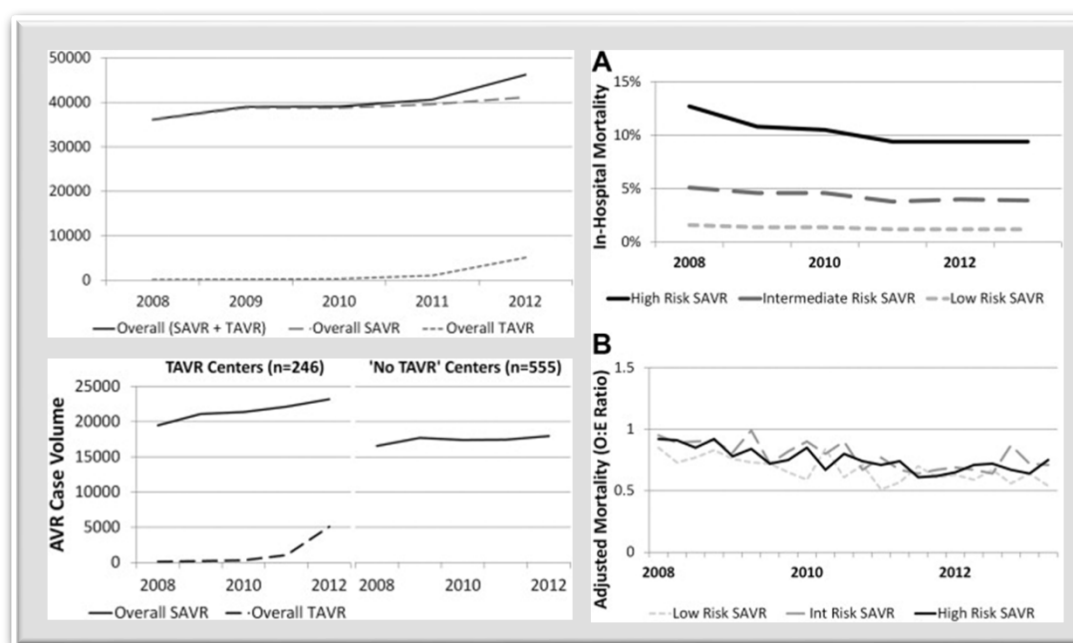


FIGURA 4: EVOLUCIÓN EN EL NÚMERO DE PROCEDIMIENTOS DE SUSTITUCIÓN VALVULAR AÓRTICA Y EN LA MORTALIDAD GLOBAL Y AJUSTADA EN CENTROS CON PROGRAMA DE TAVI EN ESTADOS UNIDOS. El gráfico de la izquierda muestra la evolución en el número de procedimientos realizados. En la parte superior se muestra la evolución global de los procedimientos de sustitución aórtica totales, quirúrgicos y de TAVI. En el panel inferior se muestra la evolución en el número de procedimientos en centros con programa de TAVI y sin él. El panel de la derecha se muestra la evolución de la mortalidad de la cirugía de sustitución valvular, con un descenso en la mortalidad global, fundamentalmente a expensas de los pacientes de alto y medio riesgo (gráfico A). En el gráfico B se muestra la evolución de la mortalidad ajustada según riesgo, con una tendencia también claramente descendente. Reproducido de Brenan et al.<sup>91</sup>

### 1.2.5 Limitaciones de la TAVI. Futilidad.

Aunque, como se ha expuesto más arriba, de forma global la TAVI proporciona un beneficio clínico indudable tanto en términos de mortalidad como de clase funcional, lo cierto es que hay un porcentaje de pacientes que no experimentan beneficio alguno, bien porque mueren de forma precoz tras el procedimiento, o porque continúan con importante limitación funcional tras el mismo.

En el estudio PARTNER B, un tercio de los pacientes sometidos a TAVI (considerados de riesgo prohibitivo para cirugía) estaban muertos al año del procedimiento, y aproximadamente la mitad murieron o no presentaron una mejoría significativa en calidad de vida.<sup>30, 94, 95</sup>

Esto obliga a considerar el problema de la futilidad terapéutica en la TAVI. La futilidad terapéutica representa la incapacidad de un tratamiento para proporcionar un beneficio clínico al paciente. Hay diversas definiciones, que hacen referencia a los diferentes motivos por los que un tratamiento puede ser fútil:

- El paciente tiene un pronóstico de muerte inminente a pesar del tratamiento propuesto.
- El tratamiento no puede actuar de forma fisiológica para alcanzar su objetivo.
- El tratamiento no puede satisfacer los objetivos personales del paciente o sus familiares.
- El tratamiento no puede proporcionar una mayor expectativa de vida.
- El tratamiento no puede mejorar la calidad de vida del paciente.

Dada la edad avanzada y las severas comorbilidades que frecuentemente presentan los pacientes candidatos a la TAVI, cualquiera de estas condiciones de la futilidad puede darse con frecuencia en los pacientes considerados para el procedimiento. Por ello, es preciso hacer una valoración cuidadosa de las comorbilidades, expectativa de vida, calidad de vida y capacidad de recuperación del

paciente, así como de sus preferencias y expectativas personales, antes de indicar un procedimiento que podría ser en algunos casos inútil, y en otros incluso perjudicial. No existe una línea clara que separe a los pacientes que se pueden beneficiar del procedimiento de TAVI de los que no, por lo que se ha propuesto un enfoque multidisciplinar, apoyado en 4 pilares:<sup>93</sup> estratificación clínica del riesgo, valoración geriátrica, beneficio clínico esperado y exploración de los objetivos y preferencias del paciente. Con esta información, la decisión final la debería tomar un equipo multidisciplinar especializado en TAVI.

#### ***1.2.5.1 Estratificación clínica del riesgo***

Las escalas de riesgo quirúrgico están diseñadas para proporcionar una estimación del riesgo de mortalidad precoz en caso de intervención quirúrgica convencional. No obstante, la mayoría de las variables con que se calculan hacen referencia a condiciones y patologías del paciente que son en gran parte irreversibles, por lo que confieren un riesgo de complicaciones inherente a largo plazo. Las escalas más utilizadas en la actualidad para valorar el riesgo quirúrgico en pacientes con estenosis aórtica son la de la Sociedad de Cirugía Torácica (STS) y el Euroscore. Un estudio mostró que los pacientes del ensayo PARTNER con STS score mayor de 15% no se beneficiaron de la TAVI en términos de mortalidad frente al tratamiento médico;<sup>96</sup> y de forma similar el Euroscore elevado es un predictor de alta mortalidad tras la TAVI.<sup>97</sup> Diversas comorbilidades específicas también se han relacionado con alta mortalidad post-TAVI y con beneficio funcional limitado, como es el caso de la cirrosis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa dependiente de oxígeno, la insuficiencia renal crónica avanzada, la hipertensión pulmonar severa y la regurgitación mitral y tricúspide graves.



### 1.2.5.2 Valoración geriátrica

Aparte de las comorbilidades descritas en todos los registros de TAVI, muchos pacientes presentan una constelación de problemas relacionados con la edad, que a menudo no son apreciados por sus clínicos. Entre ellos se cuentan la fragilidad, la mala movilidad, el deterioro cognitivo, las alteraciones del humor, la malnutrición, el riesgo de caída y el aislamiento social. Los estudios muestran que entre el 30 y el 40% de los pacientes remitidos a TAVI presentan alteraciones en estas esferas, que a su vez son predictores independientes de deterioro funcional y eventos adversos en el seguimiento.<sup>98, 99</sup>

La fragilidad es un síndrome genérico, definido como una disminución de la resistencia a estresores típicos, debida a un deterioro subclínico en múltiples sistemas y órganos, fundamentalmente el cardiovascular y el locomotor.<sup>100</sup> Se puede detectar clínicamente por signos como la baja velocidad de marcha, la baja fuerza prensil, la actividad física reducida, la astenia y la pérdida de peso. La velocidad de la marcha es quizá el signo de mayor valor pronóstico.

A diferencia de lo que sucede con los pacientes quirúrgicos, los pacientes sometidos a TAVI no presentan mayor mortalidad precoz en función de su fragilidad. Sin embargo, a largo plazo los pacientes frágiles tienen un riesgo de muerte de 3 a 5 veces mayor.<sup>98, 101</sup>

### **1.2.5.3 Beneficio clínico esperado**

El beneficio clínico esperable en términos de recuperación funcional puede ser difícil de valorar en algunos pacientes con comorbilidades limitantes, como el EPOC severo o la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. En estos pacientes a veces se ha utilizado la valvuloplastia aórtica para valorar el beneficio clínico potencial de la desobstrucción valvular antes de decidir la sustitución valvular definitiva. También se ha propuesto una escala clínica que predice una mala evolución a 6 meses tras la TAVI.<sup>95</sup> No obstante, dada la variedad y complejidad de las comorbilidades que presentan los pacientes ancianos, la valoración del beneficio esperable tras la TAVI puede ser compleja, y debe hacerse de forma individualizada.

### **1.2.5.4 Preferencias del paciente**

Una valoración clínica destinada a evitar procedimientos fútiles debe tener en cuenta los objetivos del paciente, sus expectativas sobre el tratamiento y sus preferencias cuando los beneficios no son seguros. Esto es particularmente importante en la TAVI, ya que los pacientes ancianos tienen una menor esperanza de vida y pueden tener otras preferencias, como el alivio de síntomas o el mantenimiento de su calidad de vida actual. Dado que entre las complicaciones de la TAVI se encuentra algunas discapacitantes, como el ACV, es fundamental que el paciente y su entorno estén adecuadamente informados y puedan tener participación en la toma de decisiones durante el proceso.<sup>102</sup>

#### 1.2.5.5 Equipo multidisciplinar

Por último, cada caso remitido a TAVI debe ser sopesado por un equipo multidisciplinar especializado, que se ha dado en llamar *heart team*. Este debe estar constituido por cardiólogos intervencionistas y no intervencionistas, y por cirujanos cardiacos, con acceso a consulta con especialistas en imagen, enfermeras y especialistas en geriatría. Las sociedades científicas consideran actualmente que el *heart team* es un requisito indispensable en un programa de TAVI, y uno de los pilares de su éxito.<sup>2, 32</sup>

### 1.3 POSTCARGA VENTRICULAR EN LA ESTENOSIS AÓRTICA: HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INTERACCIÓN VENTRÍCULO-VALVULO-ARTERIAL.

El sentido fisiológico de la sustitución valvular aórtica en la estenosis aórtica severa es reducir la carga del ventrículo izquierdo, favoreciendo el flujo coronario y sistémico y evitando la sobrecarga de presión, reduciendo el estrés parietal y evitando el progresivo remodelado adverso del ventrículo. Es por este mecanismo por el que se consigue mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática.

Ya se ha expuesto que un porcentaje no despreciable de pacientes sometidos a TAVI mueren en el primer año o no experimentan ninguna mejoría funcional. Aunque esto puede atribuirse en gran medida a sus severas comorbilidades, un posible mecanismo que está poco estudiado es que la reducción de la postcarga ventricular en los pacientes sometidos TAVI sea en realidad menor de que se suele suponer en la práctica clínica, debido a una carga excesiva impuesta por el compartimento vascular. Desde esta perspectiva, la sustitución valvular podría ser una intervención fútil en determinados pacientes con una carga vascular aumentada, por el doble criterio de no tener suficiente sentido fisiológico y no garantizar el beneficio clínico esperado.

En este capítulo se expone en primer lugar el concepto de postcarga ventricular; después los mecanismos y las implicaciones fisiológicas del aumento de la carga vascular en los pacientes con estenosis aórtica severa; y por último los principales métodos disponibles actualmente para el estudio fino de la carga vascular, y que hemos utilizado en una parte de nuestros pacientes, y constituyen una importante parte de esta tesis doctoral.

### 1.3.1 Concepto de postcarga ventricular.

La postcarga ventricular es un concepto complejo que engloba distintos factores fisiológicos y patológicos que influyen en el estrés parietal del ventrículo izquierdo durante la sístole. No existe una definición universalmente aceptada de postcarga ventricular, aunque probablemente la más generalizada es la que la equipara a la tensión parietal;<sup>103</sup> otras definiciones propuestas la igualan simplemente a presión intraventricular,<sup>104</sup> mientras que algunos autores han introducido conceptos más complejos, como la impedancia de entrada.<sup>105</sup>

El método para calcular la postcarga ventricular como tensión parietal se deriva de la ley de Laplace, según la cual la tensión de una cámara esférica es directamente proporcional a la presión y al radio de la cámara (**Ecuación 1**). En el caso de una cámara con paredes gruesas, como el ventrículo, hay que tener en cuenta el grosor parietal, por lo que el estrés parietal del ventrículo izquierdo se calcula como la tensión dividida entre el grosor parietal (**Ecuación 2**).

Como se puede apreciar, cualquier factor que aumente la presión del ventrículo izquierdo, como la estenosis aórtica, la hipertensión arterial, las resistencias sistémicas, etc., produce un aumento del estrés parietal; del mismo modo, si el ventrículo se encuentra dilatado debido a un remodelado adverso, el estrés parietal está aumentado; y por último, la hipertrofia ventricular compensadora que se produce en situaciones crónicas de elevación de la postcarga actúa como un factor compensador que reduce el estrés parietal del ventrículo izquierdo.

Dada la dificultad para conocer todos los componentes de la postcarga en la mayoría de las situaciones habituales en práctica clínica, con frecuencia el concepto de postcarga se ha simplificado y se ha asimilado a magnitudes más manejables, como la presión arterial, la presión ventricular o las resistencias sistémicas.<sup>103</sup> Este enfoque puede ser útil en determinado contexto clínico, pero para una adecuada valoración de

la carga ventricular en una patología compleja como la estenosis aórtica es preciso tener en cuenta todos los factores que la condicionan.

### 1.3.2 La postcarga ventricular en la estenosis aórtica

En la estenosis aórtica, la postcarga del ventrículo izquierdo está aumentada debido a la obstrucción al flujo que genera la apertura valvular reducida. Esta obstrucción obliga al ventrículo izquierdo a aumentar la presión sistólica para mantener el volumen latido, lo que genera una postcarga aumentada. El ventrículo izquierdo se adapta a esta situación desarrollando hipertrofia concéntrica, cuyo objetivo es aumentar la contractilidad y reducir la postcarga ventricular (al aumentar el espesor parietal).<sup>106-108</sup> No obstante, este mecanismo no es suficiente para contrarrestar el aumento de presión, y además conlleva otros efectos perjudiciales, como el aumento de la masa ventricular, que está sujeta a isquemia relativa, y la disfunción diastólica por alteración de la relajación y la distensibilidad ventricular. Por último, en algunos pacientes la estenosis aórtica acaba produciendo un remodelado excéntrico, con dilatación progresiva de la cavidad ventricular, lo que aumenta aún más la postcarga y lleva a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

A la carga ventricular impuesta por la obstrucción de la válvula aórtica se suman las cargas producidas por el compartimento vascular. Dado que los pacientes con estenosis aórtica a menudo presentan hipertensión arterial y enfermedad vascular sistémica, el componente vascular de la postcarga del ventrículo izquierdo puede ser muy importante en este contexto. A continuación se analiza esta relación entre la estenosis aórtica y distintos aspectos patológicos del sistema vascular en detalle.

### 1.3.2.1 Estenosis aórtica e hipertensión arterial. Prevalencia y riesgo.

Gran parte de los pacientes con estenosis aórtica calcificada son hipertensos. La hipertensión arterial se relaciona de varias formas con la estenosis aórtica. Por una parte, ambas enfermedades son más prevalentes a medida que aumenta la edad. Los sujetos mayores de 65 años presentan tasas de hipertensión en torno al 60-70%,<sup>109-111</sup> de modo que si la mayoría de los pacientes con estenosis aórtica son ancianos, es lógico esperar que un porcentaje significativo tenga también hipertensión arterial, salvo que exista una interacción fisiopatológica negativa entre ambas enfermedades. Aunque hace años algunos tratados y manuales clásicos de medicina sugerían esta interacción, negando la posibilidad de que coexistan estenosis aórtica severa e hipertensión arterial,<sup>112</sup> las observaciones epidemiológicas no apoyan esta suposición.

La prevalencia exacta de la hipertensión arterial en pacientes con estenosis aórtica no es bien conocida. Los artículos que la han estudiado de forma específica<sup>113-115</sup> han encontrado cifras entre el 21% y el 67%. De estos estudios, el que encontró la prevalencia más baja (21%)<sup>115</sup> analizó la interacción entre ambos diagnósticos en una base de datos de 3.39 millones de ingresos hospitalarios en Irlanda, y encontró una *odds-ratio* de 4 con un estrecho intervalo de confianza. Otros estudios sobre estenosis aórtica que, aunque no se han centrado específicamente en el tema, sí han descrito la prevalencia de hipertensión arterial, dan datos consistentes con lo anterior. Un estudio que incluyó más de 2000 pacientes para valorar las diferencias raciales en la enfermedad encontró una prevalencia de hipertensión del 42.2% en caucásicos y del 46.7% en afroamericanos.<sup>5</sup> Los grandes estudios observacionales de TAVI, con pacientes en general mayores de 80 años, muestran de forma consistente tasas de hipertensión arterial entre el 70% y el 80%.<sup>31, 68, 69, 116</sup>

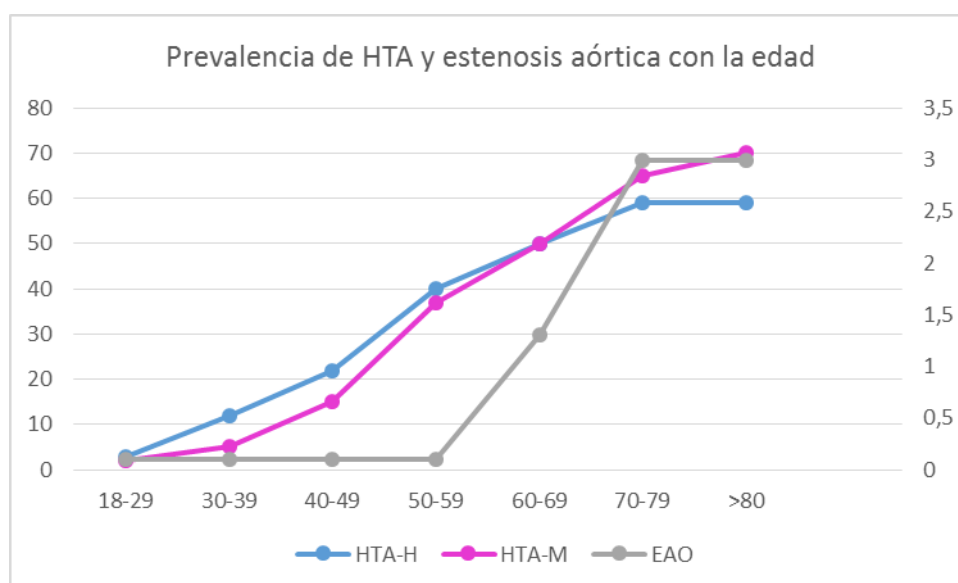


FIGURA 5. PREVALENCIA CRECIENTE DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LA ESTENOSIS AÓRTICA CON LA EDAD. El gráfico muestra la prevalencia de estenosis aórtica (línea gris) e hipertensión arterial en hombres (línea azul) y mujeres (línea fucsia) en diferentes grupos de edad. El eje principal a la izquierda muestra la prevalencia de la hipertensión (%); el eje secundario, a la derecha, muestra la prevalencia de la estenosis aórtica severa (%). El eje de abscisas muestra los distintos grupos de edad (años). Datos tomados de Osnabrughe<sup>9</sup> y Burt.<sup>109</sup>

La hipertensión arterial se suma a la carga impuesta por la estenosis aórtica, aumentando la presión sistólica del ventrículo izquierdo y contribuyendo a un mayor grado de hipertrofia ventricular en los pacientes que asocian estenosis aórtica e hipertensión arterial frente a los que solo presentan estenosis aórtica.<sup>106, 117</sup> La FIGURA 6 ilustra estas diferencias encontradas en un análisis conjunto de dos estudios clínicos.



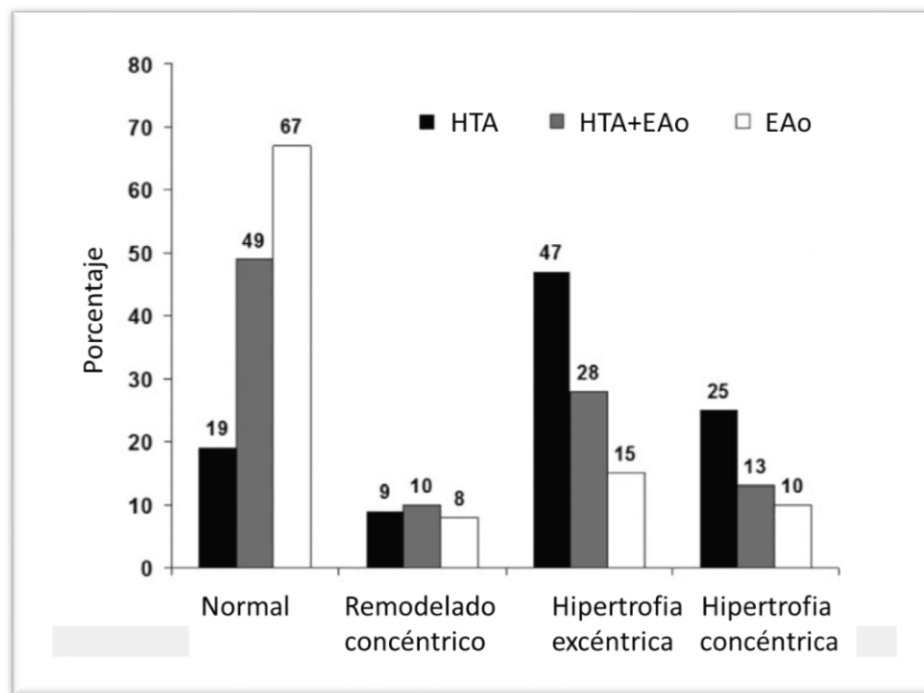


Figura 6. Diferentes patrones de remodelado ventricular en pacientes con estenosis aórtica, hipertensión o ambas enfermedades, valorados en los estudios LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension) y SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis). EAO: estenosis aórtica; HTA: hipertensión arterial. Tomado y traducido de Gerdtz 2008<sup>107</sup>

Por otra parte, la hipertensión podría favorecer el desarrollo y progresión de la estenosis aórtica. Puesto que la estenosis aórtica calcificada o degenerativa comparte muchos aspectos patológicos con la aterosclerosis, es razonable pensar que los factores de riesgo de desarrollo de aterosclerosis lo sean también de desarrollo y progresión de estenosis aórtica. Así parecen confirmarlo estudios epidemiológicos, que han encontrado un exceso de riesgo de desarrollo de estenosis aórtica en torno al 20% en los pacientes hipertensos.<sup>7, 118</sup> Un estudio de seguimiento ecocardiográfico también confirmó que la presencia de hipertensión arterial es un factor de riesgo de progresión de la enfermedad valvular.<sup>119</sup>

### 1.3.2.2 *La hipertensión en la estenosis aórtica. Implicaciones diagnósticas*

La hipertensión arterial, al sumar la oposición al flujo del compartimento vascular a la impuesta por la válvula, puede reducir el volumen latido y hacer difícil el diagnóstico cuantitativo de la estenosis aórtica por cualquier método, a menudo sobreestimando la severidad si solo se tiene en cuenta el área valvular.

Aunque se han publicado estudios con distintas metodologías que han llegado a conclusiones a veces contradictorias, parece cada vez más claro que la hipertensión descontrolada puede afectar significativamente a los gradientes transvalvulares, al volumen latido y al área valvular efectiva, oscureciendo el diagnóstico de la severidad.<sup>120</sup>

En un modelo experimental en cerdos, el grupo de Pibarot demostró que la hipertensión inducida por fenilefrina provocaba una disminución en los gradientes transvalvulares y una sobreestimación del área valvular efectiva, acompañados de un aumento de las resistencias sistémicas y una disminución en la complianza arterial.<sup>121</sup> Usando una metodología similar, Little et al confirmaron estos hallazgos, al inducir una reducción en el área valvular estimada tras provocar un aumento de la presión arterial con ejercicio isotónico o fenilefrina en pacientes con estenosis aórtica.<sup>122</sup>

Quizá más interesante, por reproducir una situación más fisiológica, es el estudio reciente de la Clínica Mayo. Utilizando mediciones hemodinámicas invasivas en pacientes con estenosis aórtica de bajo gradiente con fracción de eyección conservada, demostraron que, al normalizar la presión arterial —en los casos en que se encontraba descontrolada— con nitroprusiato, se observa un aumento del volumen latido y una disminución de la presión auricular izquierda, que se acompañó de un significativo incremento en el área valvular calculada, permitiendo en la mayoría de los casos reclasificar la estenosis como moderada. Esto llevó a los autores a recomendar la optimización del tratamiento antihipertensivo en estos pacientes, antes que una sustitución valvular con pocas esperanzas de beneficio clínico.<sup>123</sup>

De forma similar, y en un escenario quizá más ligado a la práctica clínica habitual, un ensayo de retirada de tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) demostró que la disminución en la carga vascular causada por los IECA se acompaña de un aumento en los índices de obstrucción valvular, lo que limita su potencial beneficio clínico.<sup>124</sup>

Así pues, todos los estudios mencionados previamente han mostrado de una forma u otra –bien produciendo una elevación artificial de la presión arterial, bien tratando una hipertensión descontrolada—que, en los pacientes con estenosis aórtica e hipertensión arterial, las dos cargas presentan una interdependencia dinámica, y se comportan de forma complementaria: al disminuir una carga aumenta en cierta medida la otra. Esto tiene implicaciones importantes para el diagnóstico, que se han discutido en este apartado, y también para el pronóstico y el tratamiento de estos pacientes.

### *1.3.2.3 La hipertensión en la estenosis aórtica y tras el reemplazo valvular. Implicaciones pronósticas y terapéuticas.*

La hipertensión arterial previa tiene un impacto negativo en la evolución clínica de los pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica por estenosis aórtica severa, como lo ha mostrado un estudio de seguimiento, que encontró una menor regresión de la masa ventricular en estos pacientes.<sup>125</sup>

Por otra parte, muchos pacientes con estenosis aórtica severa experimentan una reacción hipertensiva inmediatamente después de ser sometidos a sustitución valvular aórtica, bien mediante cirugía o mediante TAVI.<sup>126-129</sup> El significado fisiológico y las implicaciones clínicas de esta respuesta hipertensiva no están claros, debido a que los pocos estudios que hay han llegado a conclusiones contradictorias al respecto. Los estudios en pacientes quirúrgicos, realizados en la década de los 70,<sup>128, 129</sup>

mostraron una incidencia de entre el 12% y el 39%, y sugirieron una relación con un mayor riesgo de degeneración de la bioprótesis (14% frente a 3%). En 2013 un estudio realizado en pacientes con TAVI mostró que el aumento de la presión arterial tras el procedimiento se asociaba a un mayor aumento del gasto cardiaco y del volumen latido, y a un mejor pronóstico a corto y largo plazo.<sup>126</sup> Sin embargo, estos hallazgos no son consistentes con un estudio publicado un año después, que demostró un peor pronóstico funcional en los pacientes con hipertensión post-TAVI.<sup>127</sup>

En conclusión, debido a la escasez de estudios y a sus conclusiones contradictorias, el significado fisiológico y las implicaciones pronósticas de la hipertensión tras la sustitución valvular siguen sin estar claros.

Por otra parte, la hipertensión arterial es, como se ha explicado previamente, una medida útil pero incompleta de la postcarga del ventrículo izquierdo. Es posible que mediciones hemodinámicas más sofisticadas puedan aportar información adicional y ayudar a despejar incógnitas sobre la carga vascular en la estenosis aórtica. En el siguiente capítulo se exponen los principales métodos para el estudio avanzado de la carga vascular.



#### 1.4 APROXIMACIONES AL ESTUDIO DE LA CARGA VASCULAR:

La función del corazón es proporcionar un flujo sanguíneo para el resto de órganos, lo que consigue mediante el bombeo constante de las cámaras ventriculares. El flujo de sangre que sale del ventrículo izquierdo genera un aumento de presión en la aorta, según una relación no lineal. La relación entre el flujo y la presión sanguíneos describe la carga que el compartimento vascular impone sobre el ventrículo, y es el principal objeto del estudio de la hemodinámica vascular.

La relación entre el flujo sanguíneo y la presión arterial no puede sintetizarse de forma completa en una sola magnitud, debido a la complejidad de sistema cardiovascular. El ventrículo izquierdo bombea sangre a la aorta durante la sístole exclusivamente. Esta sangre, como ya se ha mencionado, genera un aumento de presión en el interior de la aorta, lo que a su vez produce un aumento transitorio del volumen del vaso, dado que sus paredes son elásticas. La sangre eyectada se desplaza desde la aorta proximal hacia la circulación periférica debido a la diferencia de presión y a la inercia acumulada tras la eyección; también se produce una onda de presión y flujo, que se desplaza a mayor velocidad que la sangre hacia la periferia, y que en algún punto de la aorta distal sufre una reflexión, de modo que genera una onda retrógrada o reflejada que viaja hacia el corazón; la sangre llega a las arteriolas, donde pierde la mayor parte de su energía cinética y pulsatilidad, de modo que en el capilar el flujo es continuo y lo suficientemente lento para permitir el intercambio de gases; por último, la sangre llega a la circulación venosa, con un flujo continuo y una presión que es aproximadamente 20 veces menor que la arterial.

De lo anterior se deduce que un modelo que aspire a explicar completamente la relación entre flujo y presión en la circulación sanguínea debe integrar las principales características de la misma: la intermitencia, la pulsatilidad del flujo generado en la aorta proximal, la inercia de la sangre, la distensibilidad de los vasos sanguíneos, la reflexión de ondas y el carácter continuo del flujo en la microcirculación. Cada una de

estas características se puede sistematizar y cuantificar según distintos modelos físicos, que se exponen a continuación.

#### 1.4.1 Flujo estacionario y resistencia.

El modelo de flujo estacionario describe la hemodinámica vascular de forma simplificada, considerando el árbol vascular un tubo rígido de diámetro constante y conocido, y la sangre un fluido newtoniano (es decir, de viscosidad constante), sometida a un flujo también continuo y constante. Con estas premisas, el comportamiento de la sangre se rige por la ley de Poiseuille (**Ecuación 3**).

La validez de esta ecuación descansa en varias asunciones: el flujo es constante y laminar; el vaso es un tubo rígido, recto y de diámetro uniforme; la viscosidad de la sangre es constante. Dado que estas condiciones no se dan de forma general en el árbol vascular *in vivo*, la ley de Poiseuille constituye un fundamento teórico, pero no una buena aproximación práctica al estudio de la hemodinámica vascular.<sup>130</sup>

De forma más sencilla y práctica, el comportamiento de la sangre según un modelo de flujo estacionario puede describirse mediante la ley de Ohm (**Ecuación 4**): la resistencia es igual al gradiente medio de presión entre dos puntos dividido por el flujo sanguíneo entre los mismos. Esta aproximación tiene la ventaja de que utiliza parámetros fácilmente medibles *in vivo*, como la presión y el flujo, y no hace asunciones sobre las propiedades físicas de los vasos sanguíneos. Por este motivo resulta muy práctica en medicina clínica, y aporta información adicional a la simple medición de la presión arterial.<sup>130, 131</sup>

La resistencia tiene gran importancia en la microcirculación, donde el flujo es prácticamente estacionario y la reflexión de ondas es insignificante. Sin embargo, es insuficiente para explicar la carga del ventrículo y la relación presión/flujo en la aorta y

grandes vasos, donde inercia, distensibilidad y reflexión de ondas tienen mayor relevancia.

#### 1.4.2 Flujo pulsátil. Inertancia y complianza.

##### 1.4.2.1 Inertancia

Dado que el flujo sanguíneo generado por la contracción ventricular tiene un carácter pulsátil, la sangre está sometida a aceleración y deceleración periódicamente. Para expresar la relación entre la velocidad de flujo y el gradiente de presión en el árbol vascular es preciso tener en cuenta la inercia de la sangre. A este fenómeno hace referencia la inertancia. Partiendo de la ecuación de Newton:

$$F = m * a$$

Donde F es fuerza, m es masa y a es aceleración, y sustituyendo los términos físicos se llega a:

$$F = \rho * A * l * \frac{dv}{dt}$$

Donde  $\rho$  es la densidad de la sangre, A el área del vaso, l la longitud y  $dv/dt$  expresa el cambio de velocidad por unidad diferencial de tiempo; de ahí, expresando la velocidad en términos de su relación con el flujo se llega a:

$$F = \rho * A * l * \frac{dQ}{dt} * \frac{1}{A}$$

Donde  $dQ/dt$  expresa el cambio en la velocidad de flujo por unidad diferencial de tiempo.

Teniendo en cuenta que la fuerza es el producto de la presión por el área, e igualando términos, se obtiene:



$$\Delta P * A = \rho * l * \frac{dQ}{dt}$$

Y de ahí:

$$\Delta P = \frac{1}{A} * \rho * l * \frac{dQ}{dt}$$

La combinación de los tres primeros términos de la ecuación constituye la inercia (L=pl/A), y describe la forma en que la inercia de la sangre influye en la relación entre gradiente de presión y aceleración del flujo en un sistema pulsátil.<sup>130, 132</sup>

Dado que la inercia se relaciona con el cuadrado del radio del vaso, mientras que la resistencia lo hace con la cuarta potencia, la implicación es que la resistencia es mayor en los vasos de pequeño calibre, las arteriolas; por el contrario, la inercia tiene menor importancia en estos vasos, y es el fenómeno predominante en las grandes arterias, como la aorta. Por ese motivo, el modelo de flujo continuo y resistencia describe de forma eficaz el comportamiento de la microcirculación, mientras que el modelo de flujo pulsátil e inercia es más útil para comprender el flujo en los grandes vasos. Sin embargo, ambas aproximaciones son modelos simplificados, y ninguno tiene en cuenta una importante característica de la circulación arterial: la elasticidad de los vasos. Para ello, es preciso definir una nueva magnitud que completa la caracterización hemodinámica vascular: la complianza.

#### 1.4.2.2 *Compliance y elastancia.*

Cuando aumenta el volumen de sangre que contiene el compartimento vascular, aumenta la presión en el interior de este último. La compliance expresa esta relación entre volumen y presión.<sup>133</sup> Dado que la relación no es lineal, sino curvilínea, la compliance se expresa como la relación entre el cambio de volumen y el cambio de presión (**Ecuación 7**). Puesto que el carácter pulsátil del flujo sanguíneo hace que la presión y el flujo estén en constante cambio, la compliance no puede expresarse como una magnitud constante, sino que también cambia continuamente durante el ciclo cardíaco. Por ello, al referirse a la compliance es preciso especificar el punto del ciclo cardíaco en que se ha determinado.

La inversa de la compliance, es decir, el aumento de presión por unidad de aumento de volumen, se denomina elastancia (**Ecuación 8**). Para hacer posibles comparaciones sencillas entre órganos de distinto tamaño, ambas magnitudes pueden normalizarse respecto al volumen. La compliance normalizada por volumen se denomina distensibilidad (**Ecuación 9**); la elastancia normalizada por volumen se conoce también como módulo elástico (**Ecuación 10**). El módulo de Peterson, una medida simplificada del módulo elástico, utiliza el radio del vaso como sustituto del volumen (**Ecuación 11**).<sup>134</sup>

#### 1.4.3 *Propagación y reflexión de ondas.*

El latido cardíaco genera ondas de flujo y de presión que se desplazan desde la aorta proximal hacia la circulación periférica. La velocidad con que se desplazan las ondas ( $c$ ) es independiente de la velocidad de la sangre, y se relaciona con la presión, el diámetro y la elasticidad arterial. La velocidad de onda se puede medir directamente

utilizando dos manómetros situados en dos puntos del árbol arterial separados por una distancia conocida, valorando el desfase temporal en el “pie” de las dos ondas, es decir, el momento de la protosístole en que empieza a aumentar la presión. Se utiliza esta parte del ciclo cardiaco porque, al estar libre de ondas reflejadas, su morfología es similar en todo el árbol arterial.<sup>130</sup> Dada la relación entre la velocidad de onda y la elasticidad arterial, la primera también puede estimarse indirectamente si se conoce la complianza arterial, según la **Ecuación 11**.

La velocidad de onda, por tanto, es mayor cuanto más rígido es el vaso, y por ello aumenta con la edad y la presencia de aterosclerosis. También aumenta en función de la presión arterial, ya que el aumento de presión distiende la pared arterial y reduce su complianza.

Otra característica importante de la propagación de ondas en el árbol arterial es la reflexión. Las ondas se reflejan en cualquier bifurcación o discontinuidad en el módulo de rigidez vascular (por ejemplo, un stent). Sin embargo, la mayor parte de las reflexiones suceden a nivel arteriolar, donde el fenómeno es difuso, y por ello sus efectos se anulan recíprocamente. La reflexión de mayor trascendencia sucede por tanto en otro punto, cercano a la bifurcación aórtica. La onda de presión reflejada es positiva, mientras que la onda de flujo está invertida respecto al flujo original. Estas ondas reflejadas se suman a las anterógradas, ya que llegan a la aorta proximal antes de terminar la sístole, y modifican la morfología de la onda final de presión aórtica, que en ausencia de reflexión sería idéntica a la de flujo. Este es también el motivo por el que la onda de presión es distinta entre diferentes puntos del árbol arterial.

La reflexión de ondas se puede caracterizar cuantitativamente por dos magnitudes principalmente: el índice de aumento (*augmentation index*) y el índice de reflexión (*reflexion index*).<sup>135</sup> El índice de aumento es el cociente entre presión aumentada (la diferencia entre la presión máxima y el punto de inflexión de la curva de presión en sístole) y la presión de pulso (presión sistólica menos presión diastólica). Aunque es de cálculo sencillo, el índice de aumento está influido no sólo por la magnitud de la reflexión sino también por la velocidad de transmisión de onda y la

localización del punto de reflexión. El índice de reflexión es el cociente entre la magnitud de la onda reflejada y la onda total (onda anterógrada+onda reflejada). Para su cálculo es preciso el registro simultáneo de flujo y presión, y la descomposición de la onda en su componente anterógrado y retrógrado, según las **Ecuaciones 12 y 13**.

#### 1.4.4 Integración de flujo continuo y pulsátil. El modelo Windkessel.

Fue probablemente Weber a principios del siglo XIX quien hizo la primera comparación del sistema vascular con un Windkessel, y Otto Frank quien lo formuló matemáticamente a final del mismo siglo.<sup>136</sup> El término Windkessel (del alemán, cámara de aire) hace referencia al sistema utilizado hace siglos en los camiones de bomberos para mantener un flujo de agua continuo a partir de un bombeo discontinuo. El agua bombeada desde el canal pasaba por una cámara llena de aire, de modo que el aire actuaba como amortiguador del flujo pulsátil y reservorio de presión, manteniendo así un flujo continuo de salida en la manguera.

El modelo Windkessel describe el árbol arterial en términos físicos como un sistema compuesto por una cámara hidráulica, dispuesta en serie con una resistencia. La cámara actúa como amortiguador, y representa la elasticidad de las grandes arterias; la resistencia es la principal oposición al flujo, y representa la microcirculación. Tras la modelación inicial se detectaron imprecisiones en el modelo que llevaron a introducir ciertas modificaciones. Así, el Windkessel de tres elementos introduce una resistencia proximal a la cámara, que representa la impedancia característica de la aorta;<sup>137</sup> y el modelo de 4 elementos añade una derivación en paralelo con la impedancia característica, que representa la inercia arterial.<sup>138</sup>

La combinación del modelo Windkessel y el modelo oscilatorio de flujo constituye el pilar del análisis hemodinámico de la circulación arterial en humanos, al

permitir una caracterización completa y cuantitativa de los aspectos pulsátiles y continuos del flujo sanguíneo.

#### *1.4.4.1 Modelo oscilatorio del flujo.*

La naturaleza pulsátil del flujo en la circulación arterial, unida a la elasticidad arterial y la reflexión de ondas, hace que la relación entre flujo y presión cambie continuamente durante el ciclo cardíaco, lo que dificulta su interpretación. El análisis de estas relaciones en el dominio de frecuencias en lugar de en el dominio de tiempo permite sortear esta dificultad, y expresar la relación flujo/presión en magnitudes independientes del momento del ciclo cardíaco. Para ello se considera que el flujo y la presión son magnitudes de un sistema oscilatorio, y se descomponen en una onda sinusoidal fundamental y sus ondas armónicas, es decir, las ondas cuya frecuencia es múltiplo de la fundamental. La suma de la onda fundamental y sus armónicas forman la onda de presión y la onda de flujo.<sup>130, 136</sup> Con la suma de entre 10 y 20 armónicos se obtiene la onda completa. Las ondas sinusoidales se describen de forma sencilla en función de tres parámetros: amplitud, frecuencia y fase (**Ecuación 14**).

Con el análisis de flujo oscilatorio se descompone matemáticamente la señal periódica de la presión aórtica y el flujo (medido habitualmente por el método Doppler) en una onda sinusoidal fundamental y varios armónicos. Estas ondas sinusoidales se expresan en función de su amplitud, frecuencia y fase. De este modo, la relación flujo/presión puede determinarse utilizando en cada armónico la amplitud de cada magnitud, lo que da un valor constante para cada frecuencia, eliminando la dependencia temporal. Mediante este método se determina la impedancia arterial, que puede considerarse una buena aproximación a la carga total del ventrículo izquierdo.<sup>105</sup>

#### 1.4.4.2 Impedancia.

La impedancia representa el cociente presión/flujo en un sistema de flujo oscilatorio, es decir, la oposición de la presión arterial a la eyección ventricular, y por ello se considera una buena medida de la carga vascular sobre el ventrículo izquierdo.<sup>105</sup> El equivalente de la impedancia en un sistema no pulsátil es la resistencia, que ya se ha discutido antes.

La impedancia arterial integra la influencia de la complianza, la inercia y la reflexión de ondas, por lo que es la medición más completa de la relación presión/flujo en el sistema arterial.<sup>139</sup> Para obtener la impedancia en el dominio de frecuencias, se calcula el cociente presión/flujo a partir de la amplitud de onda de cada uno de los armónicos, recogiendo también la diferencia de fase entre ambas ondas. La impedancia es máxima a frecuencia 0, donde equivale a la resistencia, y disminuye rápidamente en los primeros armónicos, alcanzando un mínimo entre el segundo y el cuarto normalmente. Por encima del cuarto armónico se estabiliza en torno a un valor constante, que se conoce como impedancia característica ( $Z_c$ ). Así, cabe destacar las siguientes medidas de impedancia:<sup>136</sup>

- Impedancia de entrada: es el cociente presión/flujo, que se mide en todo el rango de frecuencias habitual (primeros 10 armónicos). La impedancia de entrada representa toda la carga hidráulica que se opone al flujo sanguíneo, y es por tanto la medida más importante.
- La resistencia arterial ( $Z_0$ ): es la impedancia a frecuencia 0, es decir, cuando el flujo es estacionario.
- La impedancia característica ( $Z_c$ ): representa la impedancia del sistema arterial en ausencia de ondas reflejadas. Dado que a altas frecuencias la reflexión de ondas es menor, se calcula como el promedio de la impedancia de entrada a partir del cuarto armónico. En un sistema sin

reflexión de ondas, la impedancia de entrada sería igual a la impedancia característica.

A partir de la impedancia característica puede determinarse también de forma indirecta la complianza vascular, la velocidad de transmisión de onda y la distancia al punto de reflexión de onda.<sup>130</sup>

#### ***1.4.4.3 Implicaciones prácticas fisiológicas.***

El estudio de la hemodinámica humana según el modelo del Windkessel apoyado en la teoría oscilatoria ha permitido una mejor comprensión del comportamiento de la carga ventricular. Gracias a la distensibilidad arterial (complianza), el ventrículo izquierdo no se enfrenta a la resistencia total arterial durante la eyección, sino que encuentra una carga menor, representada por la impedancia característica, la elastancia y la reflexión de ondas. La impedancia de entrada integra el total de estos elementos que se oponen a la eyección ventricular en la aorta proximal.

Con el paso del tiempo, las arterias se van volviendo más rígidas, es decir, tienen menor complianza, con lo que aumenta la velocidad de propagación de la onda de pulso, y las ondas reflejadas llegan antes a la aorta proximal, causando una mayor presión aumentada, una mayor carga sobre el ventrículo izquierdo y una mayor presión de pulso. Este mecanismo, junto con el aumento de las resistencias periféricas, explica la mayor prevalencia de hipertensión arterial con la edad.

Las intervenciones farmacológicas pueden alterar también los parámetros pulsátiles de la carga ventricular. Así, durante la vasodilatación conseguida con nitroprusiato o nitroglicerina, la reflexión de ondas disminuye de forma importante, con lo que la postcarga del ventrículo es menor, y la eyección más eficiente.

#### 1.4.5 Análisis de intensidad de ondas

La descomposición de las ondas mediante el modelo oscilatorio en una onda periódica fundamental y sus armónicos descansa en una asunción básica: el sistema circulatorio se encuentra en un estado oscilatorio. Sin embargo, aunque las ondas de presión se repiten de forma periódica y más o menos regular, no están producidas por un sistema oscilatorio, sino por una sucesión de contracciones y expansiones que la mayor parte del tiempo suceden de forma periódica. Otra asunción del modelo oscilatorio es que la relación entre flujo y presión es lineal, en el sentido de que un cambio en la presión produce un cambio en el flujo, y viceversa. Esto no es cierto en algunos casos, como en la circulación coronaria, donde la compresión de la microcirculación durante la sístole anula la asunción de linealidad y dificulta la aplicación del modelo oscilatorio.

En los últimos años se ha aplicado a la circulación sanguínea un modelo de estudio que tiene, entre otras, la ventaja de no precisar de las anteriores asunciones: el análisis de intensidad de ondas (WIA, por sus siglas en inglés, wave intensity analysis).<sup>140</sup>

El análisis de intensidad de ondas considera que cada onda de presión y flujo está generada de forma independiente, y puede describirse como la suma de múltiples frentes de onda discretos. El WIA requiere, al igual que el modelo oscilatorio, la determinación simultánea y en el mismo punto de presión y velocidad. Apoyándose en principios sólidos como la conservación de la masa y el momento, y en el cálculo diferencial, el WIA descompone la información de las señales de presión y flujo en ondas anterógradas y retrógradas de energía propagada.

La intensidad de onda se define como el producto entre el cambio de presión y el cambio de flujo en un pequeño intervalo de tiempo, que puede ser un diferencial o una diferencia. Se mide en unidades de potencia por unidad de superficie (Watt/m<sup>2</sup>).



Para medir de forma global una onda se integra la intensidad respecto al tiempo, obteniéndose así energía por unidad de superficie ( $\text{J/m}^2$ ).

Las ondas anterógradas son frentes de energía producidos por el corazón y transmitidos hacia la periferia; las ondas retrógradas son producidas en la periferia y se desplazan hacia el corazón, de forma similar a las ondas reflejadas en el modelo oscilatorio.

Las ondas producidas pueden ser compresivas o expansivas. Una onda compresiva siempre produce aumento de presión, independientemente de donde se genere, mientras que una onda expansiva produce un decremento de presión. Por el contrario, el comportamiento del flujo depende de dónde se genere la onda. Así, las ondas anterógradas aumentan el flujo cuando son compresivas, y se oponen al mismo si son expansivas; las ondas retrógradas se comportan de forma inversa: cuando son compresivas se oponen al flujo, y cuando son expansivas lo favorecen.

El análisis de intensidad de ondas ha permitido además incorporar y cuantificar el concepto de reservorio de presión. Durante la mayor parte de la sístole, la sangre entra en la aorta con un flujo mayor que con el que sale, por lo que las arterias se distienden, creando un reservorio—el equivalente fisiológico del *Windkessel*. Cuando los flujos de entrada y de salida se igualan, comienza a liberarse el reservorio, lo que produce un aumento en la presión arterial, que es en gran medida responsable de la presión aumentada. Así se ha podido determinar que la reflexión de ondas contribuye en menor medida de lo que se pensaba a la presión aumentada, y por ello a la carga ventricular.<sup>141, 142-144</sup>

El análisis de intensidad de ondas ha demostrado su utilidad en estudios clínicos de hipertensión arterial<sup>142, 145</sup> y en la valoración de la circulación coronaria, proporcionando valiosa información fisiológica sobre el flujo en pacientes con hipertrofia ventricular y estenosis aórtica.<sup>146, 147</sup> Por último, ha sido la base científica sobre la que se ha desarrollado una importante herramienta para la valoración funcional de las lesiones coronarias.<sup>148</sup>

### 1.5 El problema de la caracterización hemodinámica de la carga vascular en la estenosis aórtica

Como se ha expuesto anteriormente, existen datos sobre el aumento de la carga vascular en la estenosis aórtica, sobre su interdependencia con la obstrucción valvular, y sobre la influencia que este fenómeno puede tener en la clínica, y especialmente en el diagnóstico de la estenosis.

Sin embargo, es preciso hacer notar que la mayoría de los estudios que han valorado estos fenómenos se han centrado fundamentalmente en una medida incompleta de la carga vascular: la presión arterial. Para una adecuada valoración de la carga vascular es preciso conocer el flujo arterial, y estudiar de forma separada los componentes estacionarios y sistémicos de la oposición al flujo. Esto requiere utilizar alguno de los modelos complejos descritos anteriormente: el modelo oscilatorio y el análisis de intensidad de ondas. Utilizando estos modelos es posible llegar a conclusiones más precisas sobre los mecanismos fisiológicos que rigen la interdependencia de la carga valvular y la vascular, y la respuesta de esta última a la TAVI.

Por otra parte, los datos disponibles sobre la influencia que el problema de la doble carga tiene en los pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica son limitados, y con conclusiones en algunos casos contradictorias.

Por ello es necesario un estudio que valore en profundidad el comportamiento del sistema arterial antes y después de la intervención valvular, los mecanismos fisiológicos que lo condicionan y las implicaciones pronósticas y terapéuticas que tiene para los pacientes con estenosis aórtica.



## 2 HIPOTESIS:

En la estenosis aórtica la postcarga total del ventrículo izquierdo viene determinada por la suma del componente valvular y vascular. Estos dos componentes presentan una interdependencia dinámica, lo que puede condicionar los resultados hemodinámicos y clínicos de los pacientes sometidos a sustitución valvular con catéter.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1.1 Objetivo general:

Caracterizar la magnitud de la carga vascular en la estenosis valvular aórtica, su interdependencia con la obstrucción valvular, su comportamiento tras la desobstrucción mediante TAVI, y su potencial impacto sobre el pronóstico de los pacientes sometidos a esta terapia.

#### 3.1.2 Objetivos específicos:

- a) Determinar la carga vascular y valvular en situación basal en los pacientes candidatos a TAVI, separando los componentes estacionarios y pulsátiles de la misma.
- b) Determinar la respuesta de la carga vascular a la desobstrucción valvular mediante TAVI.
- c) Determinar la respuesta del gasto cardiaco a la desobstrucción valvular mediante el procedimiento de TAVI.
- d) Determinar la frecuencia y significado fisiopatológico del comportamiento hipertensivo agudo en pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica con catéter.
- e) Determinar las implicaciones clínicas a largo plazo del comportamiento hipertensivo agudo en pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica con catéter.
- f) Determinar la tasa de éxito, de mortalidad precoz y de las principales complicaciones de la TAVI en nuestros pacientes.
- g) Determinar los resultados clínicos a largo plazo del procedimiento de TAVI en nuestros pacientes.



## 4 MÉTODOS

Esta tesis consta de dos estudios complementarios, dirigidos a determinar el impacto de la carga vascular sobre el beneficio clínico y hemodinámico de la TAVI. Para responder a los objetivos específicos a, b y c, se diseñó un primer estudio en el que se hizo un análisis hemodinámico avanzado en una muestra pequeña de pacientes, utilizando para ello registros simultáneos de Doppler y presión y procesamiento de las señales según el modelo oscilatorio y el análisis de intensidad de ondas, descritos en la introducción. En este estudio se obtuvieron datos sobre el componente vascular de la postcarga y su relación con la estenosis aórtica y el procedimiento de TAVI. A efectos de la presente memoria, este primer estudio mecanicista se define como **estudio fisiológico**. Con el objetivo de determinar la relevancia clínica de estos datos (objetivos específicos d, e, f, g) se diseñó un segundo estudio, observacional y retrospectivo, en el que se analizó la hemodinámica pre y post TAVI en 174 pacientes consecutivos a partir de los registros clínicos, ecocardiográficos e invasivos, y se investigó su relación con los resultados clínicos del procedimiento. En la presente memoria, este estudio se define como **estudio clínico**.





## 4.1 ESTUDIO FISIOLÓGICO

### 4.1.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, realizado en un solo centro.

### 4.1.2 Pacientes

Se incluyeron prospectiva y consecutivamente todos los pacientes sometidos a TAVI transfemoral por estenosis aórtica en nuestro centro, salvo que presentasen criterios de exclusión. La muestra consistió en 23 pacientes, incluidos entre marzo de 2011 y abril de 2013. Antes del procedimiento se valoraron los criterios de inclusión y exclusión, se informó del estudio y se obtuvo el consentimiento informado para la participación en el mismo. El Comité Ético de Investigación Clínica del hospital aprobó este protocolo.

#### 4.1.2.1 Criterios de inclusión:

- Estenosis aórtica severa (área menor de 1 cm<sup>2</sup> o gradiente medio mayor de 40 mmHg) que se va a someter a un procedimiento de TAVI.
- Ritmo sinusal o ritmo estable de marcapasos.
- Firma de consentimiento informado.

#### 4.1.2.2 Criterios de exclusión:

- Fibrilación auricular o ritmos inestables.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Regurgitación aórtica o mitral severas.

#### 4.1.3 Variables clínicas

Se recogieron todas las variables clínicas basales relevantes. La lista completa de las variables se detalla a continuación en el estudio clínico [\(apartado 4.2.3.1\)](#).

#### 4.1.4 Estudio ecocardiográfico

Se realizó un ecocardiograma Doppler completo inmediatamente antes del procedimiento, y en las 24 horas siguientes al mismo. Se utilizaron sondas de 2.0-4.0 MHz, y aparatos Vivid 7 o Vivid 9 (General Electric Healthcare, Little Chalfont, Reino Unido). Las imágenes obtenidas fueron almacenadas anónimamente en un servidor dedicado. Al tiempo que el ecocardiograma se hizo una determinación de presión arterial, que se utilizó posteriormente para los cálculos hemodinámicos no invasivos. La lista completa de variables recogidas en el ecocardiograma puede consultarse en el estudio clínico [\(apartado 4.2.3.2\)](#). Las mediciones de volúmenes y función ventricular, strain y strain rate se hicieron según según métodos previamente descritos.<sup>149, 150</sup>

#### 4.1.5 Estudio hemodinámico invasivo

En nuestro centro los procedimientos de TAVI por vía femoral se realizan sistemáticamente mediante un abordaje mínimamente agresivo. Esto significa que no se utiliza anestesia general ni sedación profunda salvo que sea indispensable por algún motivo justificado (de forma excepcional, por complicaciones o agitación); que la punción femoral se realiza de forma percutánea como primera opción; y que el cierre vascular se realiza también de forma percutánea, a veces asistido por compresión manual, oclusión con balón o, en casos excepcionales, implante de stent cubierto. Este abordaje, avalado por estudios clínicos,<sup>151</sup> tiene la ventaja añadida en este caso de plantear una mínima interacción con las condiciones fisiológicas del paciente, al utilizarse muy poca sedoanalgesia y una mínima agresión quirúrgica. Hemos publicado nuestro protocolo asistencial de TAVI,<sup>152</sup> que también se recoge en esta memoria en el [Anexo](#). En este apartado se describe brevemente la técnica y cómo los pasos del estudio hemodinámico invasivo se integran en ella, así como los aspectos metodológicos específicos para la realización del presente estudio.

El paciente se preparó como para un cateterismo cardiaco normal, con el añadido de un sondaje vesical para evitar interrupciones del procedimiento y mantener la inmovilidad. Las medicaciones vasodilatadoras se suspendieron 12 horas antes del procedimiento. Como norma general, ningún paciente se remite a TAVI bajo tratamiento con inotropos o vasoconstrictores intravenosos, y en este estudio tampoco se dio ese caso. Se utilizó la mínima sedación posible, habitualmente 1-3 mg de midazolam, y 40-80 µg de fentanilo. Se puncionaron una vena y las dos arterias femorales. Antes del implante del marcapasos transitorio se utilizó la vena para insertar un catéter de Swan-Ganz en el sistema venoso, y se hizo un cateterismo cardiaco derecho. El gasto cardiaco y volumen latido obtenidos así por la técnica de termodilución se utilizaron para calibrar la señal Doppler con la que se mediría después el flujo aórtico, antes y después del procedimiento. Tras esto se retiró el catéter de Swan-Ganz y se implantó el marcapasos transitorio.

A continuación se introdujo un catéter multipropósito guía de 6 French hasta la aorta ascendente, colocándolo a unos 5 cm de la válvula aórtica, y procurando que la punta quedase en una posición coaxial con la aorta ascendente, y lo más centrada y estable posible dentro de la misma. El dejar el catéter a 5 cm de la válvula permitió mantener la misma posición en las mediciones post-implante, lo que no hubiera sido posible si se hubiese colocado más bajo. A través de este catéter, con una válvula de angioplastia, se introdujo una guía de Doppler-presión (Combwire, Volcano Corp, San Diego, EEUU), que se asomó 2-3 mm por fuera del catéter (**FIGURA 7**).

Una vez colocada la guía se calibró la presión de la guía con la del catéter, y se inició el registro simultáneo de presión y flujo, en una consola digital especial para la guía. Se mantuvo la exploración hasta que se consiguió un registro de al menos 10 latidos uniformes, es decir, en ritmo estable, sin cambios de frecuencia, con morfología similar, sin artefactos, y con una variación menor de 10 mmHg en el valor máximo de presión entre latidos. Cuando se hubo terminado este registro, se repitió de nuevo bajo estimulación con marcapasos por encima de la frecuencia sinusal. Esto permitiría una comparación en similares condiciones fisiológicas si el paciente quedara en ritmo de marcapasos tras el procedimiento.

Tras este registro basal, se continuó con el procedimiento de TAVI como es habitual (ver **ANEXO**): pre-cierre arterial con dispositivo percutáneo, cruce de la válvula, medición de gradiente transvalvular, angiografías, valvuloplastia, implante de la prótesis, mediciones hemodinámicas y angiográficas post-implante y optimización del resultado si fuera preciso. Durante todo este proceso se administró la menor cantidad de medicación sedante y vasoactiva posible, aunque siempre primando la seguridad y comodidad del paciente.

Una vez se consideró que el procedimiento había terminado con resultado satisfactorio, y antes de retirar el introductor arterial, se repitió la medición de Doppler-presión, en ritmo propio y en ritmo de marcapasos. A continuación se cerró la arteria femoral y se concluyó el procedimiento. El paciente pasó a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos, según nuestro protocolo asistencial.

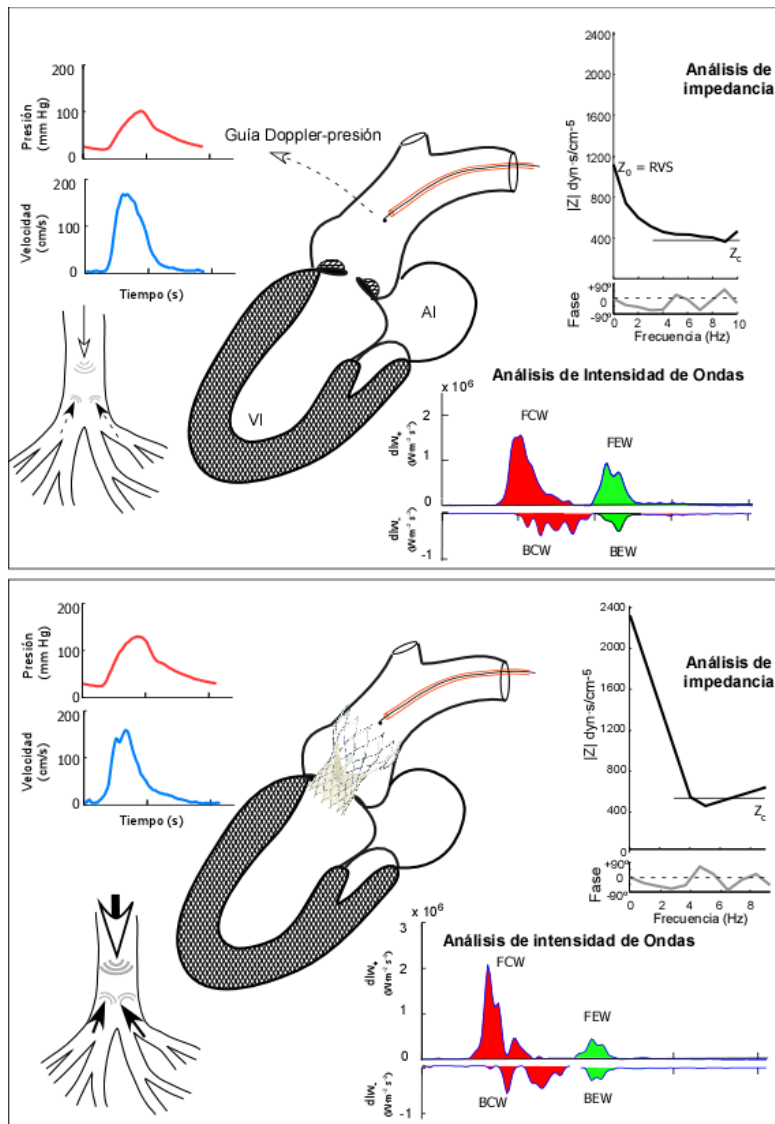
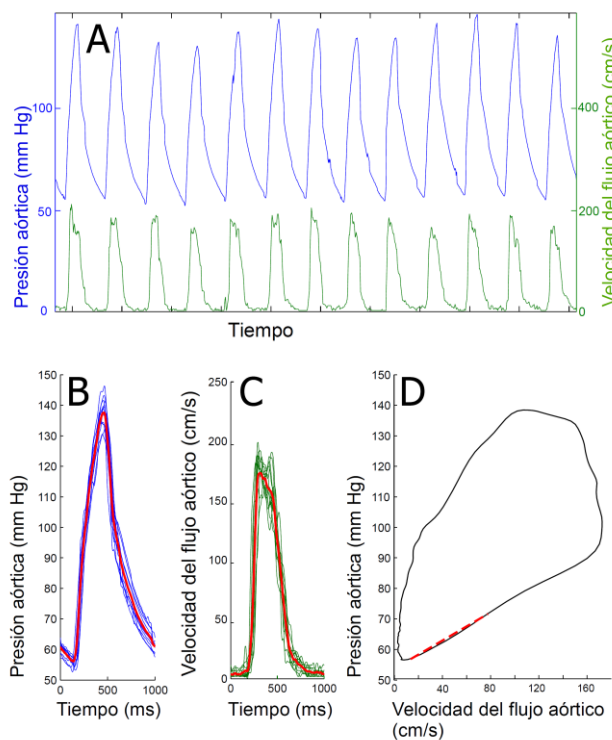


FIGURA 7. DETERMINACIÓN SIMULTÁNEA DE DOPPLER Y PRESIÓN INTRAORÍTICA ANTES Y DESPUÉS DE LA TAVI. A través de un catéter guía multipropósito se introduce una guía Doppler-presión y se determina simultáneamente la velocidad y la presión sanguíneas a 5 cm de la válvula aórtica. Las señales obtenidas así antes y después del procedimiento se procesan matemáticamente para realizar el análisis en dominio de frecuencias y el análisis de intensidad de ondas.

#### 4.1.6 Procesado y análisis de señales invasivas

El flujo sanguíneo se calculó a partir de las mediciones de velocidad Doppler (cm/s) por medio de constante de calibración ( $\text{cm}^2$ ), obtenida a partir de la relación entre el volumen latido obtenido por termodilución (SV) y la integral velocidad-tiempo (ITV) obtenida por Doppler.<sup>153</sup>

Se seleccionaron para el análisis latidos en los que la presión aórtica pico mostrase una variación menor de 10 mmHg a lo largo del intervalo seleccionado, y en que la señal Doppler fuera estable. En cada serie, se filtraron digitalmente (50 Hz) y promediaron una media de 13 latidos (rango de 5 a 19), como se ha descrito previamente,<sup>147, 153</sup> y se muestra en la **FIGURA 8**.



**FIGURA 8. PROCESADO DE LAS SEÑALES DE PRESIÓN Y FLUJO.** Tras obtener un registro estable de presión y Doppler (A), las señales se promedian para minimizar el efecto de los artefactos (B y C). Con las señales promediadas se puede crear el asa de presión-velocidad (D). La línea recta roja intermitente marca la fase de la protodiástole libre de reflexiones, y su pendiente permite estimar la elastancia arterial, y su inversa, la complianza.

La complianza arterial se calculó por el método de presión de pulso,<sup>154</sup> el de decremento exponencial y el de área diastólica<sup>155</sup> ( $r>0.92$  and  $\text{ric}\geq 0.90$ , entre todos los métodos). La elastancia arterial efectiva la calculamos por dos métodos:<sup>156, 157</sup> la razón entre la presión telesistólica, obtenida del catéter, y el volumen sistólico ( $E_a$ ); y la razón entre la resistencia vascular sistémica y el periodo cardiaco ( $E_{aR}$ ). La correlación y concordancia entre ambos métodos fue de 0,95 y 0,67.

#### 4.1.6.1 *Análisis en el modelo oscilatorio*

El espectro de impedancia aórtica se calculó utilizando la descomposición en el modelo oscilatorio de las señales de presión y velocidad hasta 10 Hz.<sup>155</sup> Se utilizaron los módulos de presión y flujo en cada armónico para calcular el módulo de impedancia ( $Z$ ).

La impedancia característica ( $Z_c$ ) se calculó como la media de los módulos por encima de 4 Hz, excluyendo *outliers* que superasen en 3 veces la mediana. Dado que este método es muy sensible al ruido de señal, calculamos también la impedancia característica a partir de la velocidad de onda, midiendo esta última en el dominio de tiempo, a partir de la relación lineal presión-flujo en la protosístole. La correlación y concordancia para ambos métodos de medición de  $Z_c$  fueron  $r=0,67$  y  $\text{ric}=0,59$  respectivamente (datos agregados antes y después de TAVI).

El índice de aumento se calculó como la diferencia entre los componentes máximo y mínimo de  $Z$  por encima de 3 Hz. La distancia al punto de reflexión se calculó por el método de longitud de onda,<sup>105</sup> y además por WIA ( $r=0,51$ ;  $\text{ric}=0,40$ ).



#### 4.1.6.2 *Análisis de intensidad de ondas*

La velocidad de onda se estimó a partir de la pendiente de la relación presión/velocidad durante la protosístole.<sup>140, 158, 159</sup> La intensidad de las ondas anterógradas se calculó como:<sup>140</sup>

$$dIw_+ = \frac{1}{4\rho c} \left( \frac{dP}{dt} + \rho c \frac{dU}{dt} \right)^2$$

donde  $\rho$  es la densidad de la sangre;  $c$  es la velocidad de onda;  $dIw_+$  es la intensidad diferencial de onda anterógrada;  $dP/dt$  es diferencial de presión respecto a tiempo; y  $dU/dt$  es diferencial de flujo respecto a tiempo.

La intensidad de la onda anterógrada se calculó según la siguiente ecuación: <sup>140</sup>

$$dIw_- = - \frac{1}{4\rho c} \left( \frac{dP}{dt} - \rho c \frac{dU}{dt} \right)^2$$

La intensidad acumulada de ondas anterógradas y retrógradas se calculó integrando el área bajo las curvas  $dIw_+$  y  $dIw_-$ , respectivamente.<sup>140</sup>

El coeficiente de reflexión, que da una medida de la magnitud de la onda reflejada, se obtuvo del cociente  $Iw_-/Iw_+$ . La distancia al lugar de reflexión de onda se calculó como el producto de la velocidad de onda y la mitad del intervalo entre el pico de la onda retrógrada y la onda anterógrada compresiva precedente. Estudiamos también la intensidad de ondas utilizando el modelo de reservorio de presión, según el cual la magnitud de la reflexión de ondas es menor tras descontar la contribución del reservorio de presión a la presión aumentada.<sup>158, 160</sup>

## 4.2 ESTUDIO CLÍNICO

### 4.2.1 Diseño

Este es un estudio observacional monocéntrico, realizado en todos los pacientes sometidos a TAVI en nuestro centro desde febrero de 2009. Las variables clínicas principales y el seguimiento clínico de los pacientes se han recogido de forma prospectiva. El análisis ecocardiográfico y la recogida de algunas variables clínicas – como el registro diario de presión arterial y la medicación durante el ingreso– han sido retrospectivos.

### 4.2.2 Pacientes

Se han incluido todos los pacientes (174) en los que se ha intentado un procedimiento de TAVI transfemoral en nuestro centro entre febrero de 2009 y enero de 2015. En esta muestra están incluidos también los 23 pacientes del estudio fisiológico.

### 4.2.3 Variables recogidas

#### 4.2.3.1 *Características clínicas basales:*

- Sexo (mujer/varón), edad (años), peso (Kg), talla (cm).
- Factores de riesgo CV: diabetes (no/DM sin insulina/DM con insulina), dislipemia (0/1), tabaquismo (0/1).
- Consumo de alcohol (0/1).

- Cardiopatía isquémica previa (0/1); infarto de miocardio (0/1); número de vasos enfermos (0-4); enfermedad del tronco coronario izquierdo (0/1); revascularización previa (0/1); tipo de revascularización (angioplastia/bypass/ambas).
- Cirugía cardíaca previa (0/1).
- Portador de marcapasos definitivo (0/1).
- Fibrilación auricular previa (no/persistente/no persistente).
- Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (0-3): no-FEVI>50%; 1: moderada-FEVI 31-50%; 2: severa-FEVI 21-30%; 3: muy severa-FEVI 0-20%.
- Enfermedad cerebrovascular: antecedente de AIT/ACV o estenosis conocida de carótida>50%.
- Enfermedad vascular periférica: antecedente de claudicación intermitente de EEII o estenosis significativa conocida de arterias iliaca, femoral o poplítea; cirugía o intervencionismo previos por enfermedad vascular periférica.
- Inmovilidad (0/1).
- Función renal: antecedente de insuficiencia renal crónica (0/1), cifra basal de creatinina plasmática (mg/dl) y aclaramiento calculado de creatinina (ml/min, fórmula de Cockcroft-Gault).
- Enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva (0/1). Severidad (0-4).
- Hipertensión pulmonar (0-2): 0-PAPS<31; 1-PAPS 31-55; 2-PAPS>55.
- Riesgo quirúrgico (%): Euroscore logístico y Euroscore II.
- Medicación antitrombótica: anticoagulación oral (0/1); aspirina (0/1); clopidogrel (0/1).
- Medicación antihipertensiva: IECA (0/1); ARA2 (0/1); betabloqueantes (0/1); calcioantagonistas (0/1); diuréticos (0/1); nitratos (0/1); alfabloqueantes y otros antihipertensivos (0/1).
- Síntomas de la estenosis aórtica: disnea (1-4) según clasificación NYHA; angina (0-4) según clasificación CCS; síncope (0/1).
- Motivos de rechazo de cirugía cardíaca: riesgo alto (0/1); aorta en porcelana (0/1); edad avanzada (0/1); deseo del paciente (0/1); otros motivos (0/1).

#### 4.2.3.2 Características ecocardiográficas basales, post-implante y al año del implante:

- Ventrículo izquierdo: DTDVI (mm), DTSVI (mm), VTDVI (ml), VTSVI (ml), FEVI (%), grosor septal en diástole (mm), grosor septal en sístole (mm), grosor pared posterior diástole (mm), grosor pared posterior sístole (mm), masa ventrículo izquierdo (g), diámetro TSVI (mm).
- Válvula aórtica: gradiente máximo (mmHg), gradiente medio (mmHg), ITV válvula aórtica (cm), ITV TSVI (cm), área valvular aórtica (cm<sup>2</sup>), regurgitación aórtica (0-4), tiempo de eyección aórtica (seg), volumen de eyección aórtica (ml).
- Otros: gradiente mitral medio (mmHg), regurgitación mitral (0-4), presión sistólica de arteria pulmonar (mmHg), presión aórtica sistólica y diastólica (mmHg).

#### 4.2.3.3 Datos del estudio anatómico (TC, angiografía, ETE):

- Anillo aórtico: diámetro máximo (mm), diámetro mínimo (mm), diámetro medio (mm), perímetro (mm), área (mm<sup>2</sup>).
- Raíz aórtica: diámetro aorta sinusal (mm), diámetro de unión sinotubular (mm), diámetro de aorta ascendente (mm), altura de coronaria izquierda (mm), altura de seno de Valsalva (mm), aorta en porcelana (0/1).
- Acceso vascular: diámetro mínimo arteria femoral derecha (mm), diámetro mínimo arteria femoral izquierda (mm).

#### 4.2.3.4 Características del procedimiento de TAVI:

- Datos hemodinámicos basales: frecuencia cardiaca (lpm), PAS (mmHg), PAD (mmHg), PAM (mmHg), presión sistólica VI (mmHg), presión telediastólica VI (mmHg), gradiente pico-pico (mmHg), gradiente medio (mmHg), dP/dt (mmHg/seg).

- Datos de la sustitución valvular: vía de acceso, tipo de válvula utilizada, tamaño de válvula (mm), predilatación (0/1), tamaño de balón (mm), postdilatación (0/1), implante de segunda válvula (0/1), regurgitación residual (0-4), éxito hemostasia vascular (0/1), contraste utilizado (ml), tiempo de escopia (min).
- Datos hemodinámicos post-TAVI: frecuencia cardiaca (lpm), PAS (mmHg), PAD (mmHg), PAM (mmHg), presión sistólica VI (mmHg), presión telediastólica VI (mmHg), gradiente pico-pico (mmHg), gradiente medio (mmHg), dP/dt (mmHg/seg).
- **Respuesta hipertensiva aguda** (0/1): elevación de más de 25 mmHg de la presión sistólica, y con una cifra superior a 140 mmHg tras el procedimiento.

#### 4.2.3.5 Evolución durante el ingreso:

- Complicaciones: bloqueo de rama izquierda (0/1), bloqueo AV (0/1), implante de marcapasos (0/1), complicación vascular (0/1), severidad complicación (menor/mayor), hemorragia (0/1), severidad hemorragia (menor, mayor, muy grave), ACV (0/1), severidad ACV (AIT/ACV no discapacitante/ACV discapacitante), nefropatía aguda (0/1), severidad nefropatía (1-3 clasificación AKIN), fibrilación auricular (0/1), transfusión (0/1), número de concentrados de hematíes transfundidos, infección (0/1).
- Presión arterial: PAS y PAD basal; PAS y PAD de los 7 primeros días de ingreso; PAS y PAD el día del alta.
- **Respuesta hipertensiva subaguda** (1/0): presión arterial sistólica promediada de los 3 primeros días (o de todo el ingreso si permanece menos tiempo) superior a 140 mmHg, o necesidad de aumentar el tratamiento antihipertensivo durante el ingreso y al alta, o necesidad de utilizar nitroglicerina o nitroprusiato intravenosos durante el ingreso por hipertensión.
- Medicación antihipertensiva durante el ingreso: IECA (0/1); ARA2 (0/1); betabloqueantes (0/1); calcioantagonistas (0/1); diuréticos (0/1); nitratos (0/1); alfabloqueantes y otros antihipertensivos (0/1).

- Medicación antihipertensiva al alta: IECA (0/1); ARA2 (0/1); betabloqueantes (0/1); calcioantagonistas (0/1); diuréticos (0/1); nitratos (0/1); alfabloqueantes y otros antihipertensivos (0/1).
- Mortalidad precoz (0/1).
- Seguridad precoz (0/1).
- Fecha de alta.

#### 4.2.3.6 Seguimiento clínico

- Revisión clínica a 1-6-12 meses: vivo (0/1), ingreso por IC (0/1), disnea (1-4 NYHA), PA (mmHg), FC (lpm), ritmo (sinusal/marcapasos/fibrilación/otros), aumento de medicación antihipertensiva (0/1).
- Registro de eventos: fecha de último contacto, muerte (0/1), muerte CV (0/1), fecha muerte, ingreso IC (0/1), fecha ingreso primer ingreso IC, ingreso cualquier causa (0/1), fecha ingreso cualquier causa, ACV/AIT (0/1), fecha ACV/AIT, IAM (0/1), fecha IAM.
- **Objetivos clínicos:**
  - **Muerte (0/1) global.**
  - **Muerte (0/1) en el seguimiento (excluyendo periprocedimiento; 30 primeros días).**
  - **Muerte o ingreso por insuficiencia cardiaca (0/1) global.**
  - **Muerte o ingreso por insuficiencia cardiaca (0/1) en el seguimiento (excluyendo mortalidad periprocedimiento; 30 primeros días).**
  - **Futilidad: muerte, reingreso por insuficiencia cardiaca o persistencia en clase III-IV de la NYHA a los 6 meses.**



### 4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables los dos estudios se recogieron en una base de Excel. La estadística se hizo con los programas R (versión 3.2.2)+Deducer (versión 1.7.9) y SPSS (IBM SPSS Statistics, versión 20).

Las variables continuas se expresan como media aritmética y desviación standard o intervalo de confianza 95%. Las variables categóricas se expresan como número y porcentaje. La normalidad de las variables continuas se ha estudiado con el test Shapiro-Wilk, los histogramas y los gráficos Q-Q.

Las variables continuas se han comparado con el test T-Student preferentemente, y con el test Wilcoxon rank-sum en los casos de muestras pequeñas no normales. Para las comparaciones temporales dentro del mismo parámetro se ha utilizado el test T para datos apareados, y en las muestras pequeñas el test de Wilcoxon sign-rank o el de Kruskal-Wallis. Para comparaciones entre más de dos grupos se ha utilizado el test ANOVA. La correlación entre variables continuas se ha estudiado con el test de Pearson.

Las variables no continuas se han comparado con el test  $\text{CHI}^2$ , y con el test exacto de McNemar en los casos de muestras reducidas.

La mortalidad y presentación de eventos combinados adversos en el seguimiento se ha estudiado con el método Kaplan-Meier. Las comparaciones entre grupos en el análisis de Kaplan-Meier se han hecho con el método log-rank (Mantel-Cox). La influencia de parámetros clínicos y hemodinámicos en la supervivencia y el objetivo combinado se ha estudiado con regresión de riesgos proporcionales Cox.

Los predictores de variables binarias se han estudiado con regresión logística. Mediante métodos asintóticos se obtuvieron los *odds-ratio* y *hazard-ratio* así como su



intervalo de confianza al 95% para los modelos de regresión logística y de Cox, respectivamente. El intervalo de confianza del estadístico c (área bajo la curva-ROC) se calculó mediante remuestreo con 1000 iteraciones (*bootstrapping*).

Se ha considerado estadísticamente significativa una  $p < 0,05$  a dos colas en todos los tests.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 ESTUDIO FISIOLÓGICO

#### 5.1.1 Características de los pacientes

Se incluyeron en el estudio 23 pacientes, 47% mujeres. Tres cuartas partes presentaban diagnóstico previo de hipertensión arterial, y la mitad eran diabéticos. 9 pacientes (39%) presentaban estenosis aórtica de bajo gradiente (gradiente medio menor de 40 mmHg), y 3 (13%) asociaban bajo flujo (volumen latido indexado  $\leq 35$  ml/m<sup>2</sup>). La **TABLA 2** resume las características de los pacientes.

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.**

N	23
Edad (años)	79 ± 7
Mujer n (%)	11 (47%)
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1.68 ± 0.15
Clase funcional III-IV n (%)	9 (39.1)
Euroscore logístico (%)	10 ± 7
Enfermedad coronaria n (%)	10 (43.5)
Insuficiencia renal crónica n (%)	7 (30.4)
Insuficiencia mitral ≥2 n (%)	7 (30.4)
Factores de riesgo CV	
Hipertensión (n [%])	17 (73.9)
Diabetes (n [%])	11 (47.7)
Dislipemia (n [%])	12 (52.2)
Tabaco (n [%])	4 (17.4)
Medicación cardiovascular	
IECA/ARA2 [n (%)]	17 (73.9)
Diuréticos [n (%)]	17 (73.4)
Betabloqueantes [n (%)]	9 (39.1)
Antialdosterónicos [n (%)]	4 (17.4)
Calcioantagonistas [n (%)]	2 (8.7)
Nitratos [n (%)]	1 (4.3)
Estatinas [n (%)]	14 (60.9)

ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; SD: desviación standard.

### 5.1.2 Resultado la intervención.

El procedimiento de TAVI se realizó por vía femoral y se consideró un éxito en todos los casos. Los pacientes quedaron ingresados una media de  $6,7 \pm 3,9$  días. 9 pacientes (39,1%) precisaron implante de marcapasos definitivo tras la TAVI; 6 (26,1%) presentaron algún grado de nefropatía aguda, que fue grave en un caso; un paciente (4,3%) presentó una complicación vascular; y un paciente (4,3%) murió durante el ingreso debido a una neumonía nosocomial.

#### 5.1.2.1 Resultado hemodinámico. Índices de obstrucción y hemodinámica sistémica.

Al inicio del procedimiento los pacientes tenían un gradiente medio transvalvular de  $49 \pm 19$  mmHg, que se redujo significativamente en todos los casos. El gradiente final medio fue de  $10 \pm 3$  mmHg, y el área valvular aórtica pasó de 0,7 a 1,4 cm<sup>2</sup>. Sin embargo, la presión arterial sistólica aumentó desde 130 hasta 162 mmHg, por lo que el beneficio en términos de presión sistólica del ventrículo izquierdo se limitó a 24 mmHg. Esto se acompañó de una disminución en el volumen latido indexado y en el índice cardíaco en torno al 20%. En la **TABLA 3** se exponen estos datos en mayor detalle.

**TABLA 3. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS SISTÉMICOS Y VALVULARES ANTES Y DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO EN EL ESTUDIO FISIOLÓGICO.**

	Pre-TAVI	Post-TAVI	p	Cambio (%)
<b>Parámetros hemodinámicos</b>				
Frecuencia cardíaca (lpm)	81 ± 15	87 ± 19	0,17	9 ± 26
Volumen latido indexado (ml·m <sup>-2</sup> )	41 ± 8	33 ± 10	<0.001	-21 ± 19
Índice cardíaco (l·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	3.3 ± 0.8	2.8 ± 1.1	< 0.001	-17 ± 17
Presión arterial sistólica (mmHg)	111 ± 30	124 ± 25	0,009	18 ± 25
Presión arterial diastólica (mmHg)	48 ± 11	52 ± 15	0,27	14 ± 45
Presión arterial media (mmHg)	73 ± 17	81 ± 16	0,04	15 ± 28
Presión de pulso (mmHg)	62 ± 24	73 ± 21	0,017	31 ± 52
Presión sistólica de VI (mmHg)	186 ± 36	162 ± 23	0,003	-10 ± 16
<b>Función valvular</b>				
Gradiente valvular medio (mmHg)	49 ± 19	10 ± 3	<0.0001	-74 ± 15
Área valvular aórtica (cm <sup>2</sup> )	0.7 ± 0.2	1.4 ± 0.4	<0.0001	162 ± 93

Las resistencias sistémicas aumentaron casi un 50% tras el procedimiento, y la complianza arterial disminuyó en un 40%, con buena concordancia de los resultados entre distintos métodos. Esto se asoció a un aumento de un 25% en la impedancia característica, y a incrementos mayores en la impedancia en los tres primeros armónicos. El índice de aumento de presión tras el procedimiento fue casi el doble que en la exploración basal. Los resultados hemodinámicos de la intervención se exponen con detalle en la [TABLA 4](#) y la [FIGURA 9](#).

TABLA 4. ÍNDICES HEMODINÁMICOS ESTACIONARIOS Y PULSÁILES ANTES Y DESPUÉS DE LA TAVI.

	Pre-TAVI	Post-TAVI	p
Índice de resistencias vasculares sistémicas ( $\text{dyn} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{cm}^{-5}$ )	$1841 \pm 562$	$2689 \pm 1271$	$< 0.0001$
Compliance arterial ( $\text{ml} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ ) [método de caída de presión]	$1.20 \pm 0.79$	$0.72 \pm 0.33$	0,002
Compliance arterial ( $\text{ml} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ ) [método de área]	$1.18 \pm 0.77$	$0.74 \pm 0.36$	$< 0.001$
<b>Análisis en el dominio de frecuencia (Windkessel)</b>			
Z en el primer armónico ( $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ )	$519 \pm 219$	$763 \pm 280$	$< 0.001$
Z en el segundo armónico ( $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ )	$375 \pm 208$	$541 \pm 262$	0,002
Z en el tercer armónico ( $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ )	$313 \pm 244$	$395 \pm 208$	0,36
Impedancia característica ( $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ )	$258 \pm 139$	$326 \pm 193$	0,06
Elastancia arterial [ $E_a$ ] ( $\text{mm Hg} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	$1.20 \pm 0.46$	$1.75 \pm 0.7$	$< 0.001$
Elastancia arterial [ $E_{aR}$ ] ( $\text{mm Hg} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	$1.09 \pm 0.40$	$1.63 \pm 0.65$	$< 0.001$
Elastancia arterial [ $E_{aZ}$ ] ( $\text{mm Hg} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	$1.58 \pm 0.59$	$2.36 \pm 0.80$	$< 0.001$
Índice de aumento	$392 \pm 232$	$750 \pm 739$	0,025
<b>Análisis de intensidad de ondas</b>			
Velocidad de onda ( $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ )	$3.57 \pm 2.05$	$4.62 \pm 2.01$	0,034
<b>Onda anterógrada</b>			
$I_w$ Onda anterógrada total ( $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 10^4$ )	$9.09 \pm 4.84$	$10.83 \pm 4.84$	0,03
$I_w$ FCW ( $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 10^4$ )	$5.64 \pm 2.97$	$7.37 \pm 3.00$	0,001
Máxima $dl_w$ FCW ( $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-2} \cdot 10^6$ )	$1.01 \pm 0.54$	$1.80 \pm 0.66$	$< 0.001$
$I_w$ FEW ( $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 10^4$ )	$2.89 \pm 1.80$	$2.75 \pm 1.51$	0,45
Máxima $dl_w$ FEW ( $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-2} \cdot 10^6$ )	$0.51 \pm 0.31$	$0.46 \pm 0.30$	0,68
<b>Onda retrógrada</b>			
$I_w$ Onda Retrógrada Total ( $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 10^4$ )	$-3.71 \pm 2.68$	$-5.23 \pm 2.28$	0,04
$I_w$ BCW ( $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 10^4$ )	$-2.34 \pm 1.72$	$-3.39 \pm 2.17$	0,04
Máxima $dl_w$ BCW ( $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-2} \cdot 10^6$ )	$-0.33 \pm 0.18$	$-0.55 \pm 0.32$	0,001
$I_w$ BEW ( $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 10^4$ )	$-0.87 \pm 0.76$	$-1.15 \pm 1.00$	0,19
Máxima $dl_w$ BEW ( $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-2} \cdot 10^6$ )	$-0.21 \pm 0.18$	$-0.23 \pm 0.21$	0,75
<b>Reflexión</b>			
Coefficiente de reflexión	$0.40 \pm 0.27$	$0.33 \pm 0.19$	0,28
Distancia al punto de reflexión (m)	$0.17 \pm 0.13$	$0.17 \pm 0.12$	0,81

Z: Impedancia;  $E_aZ$ : Elastancia arterial, método de impedancia;  $dl_w$ : Intensidad;  $I_w$ : intensidad de onda acumulada; FCW: onda anterógrada de compresión; FEW: onda anterógrada de expansión; BCW: onda retrógrada de compresión; BEW: onda retrógrada de expansión.

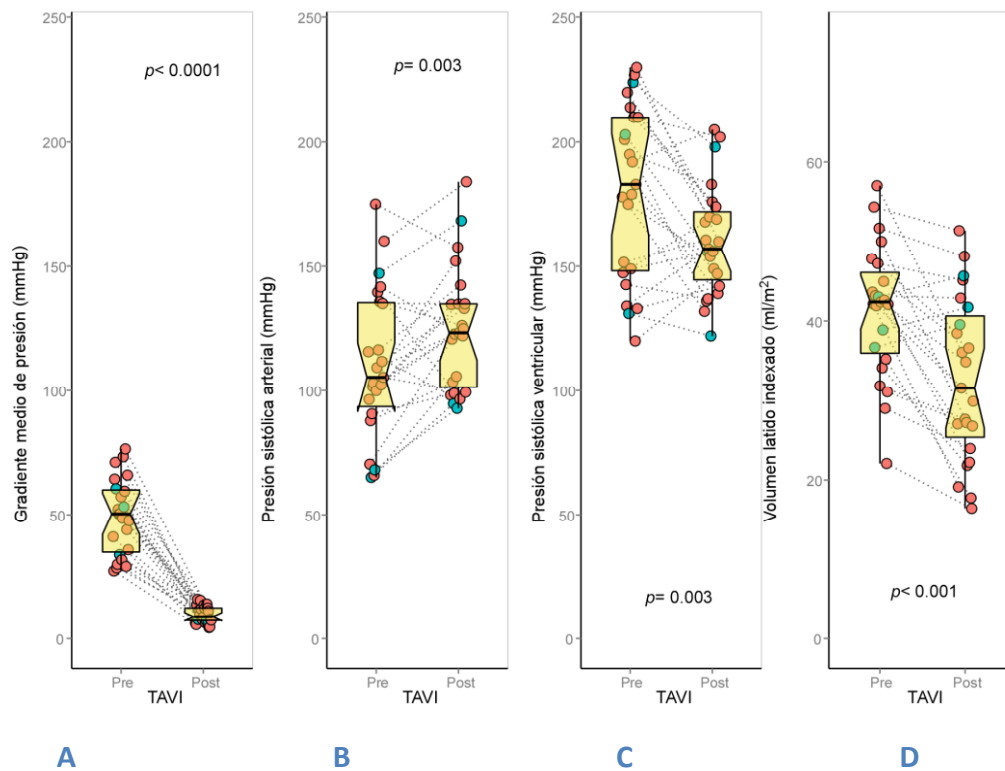
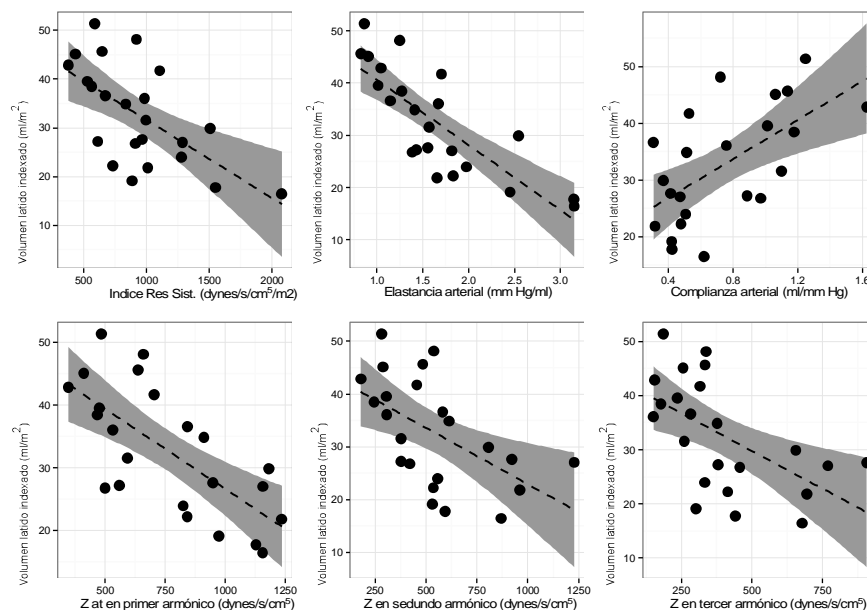


FIGURA 9. PARÁMETROS PRINCIPALES DE PRESIÓN Y FLUJO ANTES Y DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO. La figura muestra los diagramas de cajas del gradiente medio transvalvular (A), la presión aórtica sistólica (B), la presión pico del ventrículo izquierdo (C) y el volumen latido indexado (D). Como se aprecia, hay una importante y uniforme reducción del gradiente medio, que se sigue de un aumento de la presión aórtica. La presión ventricular pico disminuye tras el procedimiento, aunque en menor medida que el gradiente medio, debido al aumento de la presión aórtica. Todo esto se acompaña de una depresión en el volumen latido indexado tras el procedimiento.

El volumen latido tuvo una fuerte correlación inversa con los índices de carga vascular pulsátiles y estacionarios, como se muestra en la **FIGURA 10**.



**FIGURA 10.** Correlación entre el volumen latido indexado y los parámetros de carga vascular. Res Sist.: resistencias sistémicas. Z: impedancia.

### 5.1.2.2 Función ventricular y estrés parietal

La función sistólica del ventrículo izquierdo mejoró tras la TAVI, como lo refleja el aumento significativo en la elastancia máxima y la fracción de eyección. Sin embargo, el *strain* y el *strain rate* se mantuvieron constantes. El stress fibrilar sistólico pico mostró una reducción de un 20%. La impedancia valvuloarterial, sin embargo, se mantuvo prácticamente igual tras la TAVI a pesar de la supresión de la obstrucción valvular. En la **TABLA 5** se detallan estos datos en profundidad.



TABLA 5. FUNCIÓN VENTRICULAR SISTÓLICA Y DIASTÓLICA, Y MEDIDAS DE ESTRÉS PARIETAL.

	Pre-TAVI	Post-TAVI	p
<b>Función sistólica</b>			
E <sub>max</sub> (mm Hg/ml)	1.0 ± 0.29	1.19 ± 0.47	0,04
Volumen telesistólico de VI (ml)	46 ± 42	41 ± 32	0,05
Volumen telediastólico de VI (ml)	95 ± 52	92 ± 46	0,57
Fracción de eyección (%)	55 ± 17	59 ± 13	0,03
Strain longitudinal máximo del VI (%)	-14 ± 5	-14 ± 4	0,98
Strain rate longitudinal máximo de VI (s <sup>-1</sup> )	-0.70 ± 0.25	-0.85 ± 0.21	0,015
Strain circunferencial máximo de VI (%)	-14 ± 5	-13 ± 6	0,5
Strain Rate circunferencial máximo de VI (s <sup>-1</sup> )	-0.85 ± 0.45	-0.94 ± 0.36	0,34
<b>Stress fibrilar de VI</b>			
Apertura valvular (mm Hg)	189 ± 77	200 ± 99	0,48
Pico sistólico (mm Hg)	477 ± 203	375 ± 172	< 0.0001
Telesistólico (mm Hg)	210 ± 94	206 ± 90	0,78
Promedio sistólico (mm Hg)	364 ± 165	307 ± 146	0,003
Impedancia valvuloarterial	4.1 ± 1.2	3.9 ± 1.4	0,59
<b>Función diastólica</b>			
Velocidad de la onda E (m · s <sup>-1</sup> )	88 ± 28	104 ± 18	0,005
Cociente E/A	1.1 ± 0.6	1.3 ± 0.7	0,46
Tiempo de relajación isovolumétrica (ms)	79 ± 24	112 ± 46	0,09
e' (cm · s <sup>-1</sup> )	6 ± 1.7	6.1 ± 1.6	0,82
Cociente E/e'	19 ± 5	26 ± 8	0,013

### 5.1.3 Comportamiento hipertensivo

Durante el procedimiento la presión arterial sistólica aumentó una media de  $31,8 \pm 19,9$  mmHg. En las primeras 48 horas 12 pacientes (52%) presentaron reacción hipertensiva subaguda; 10 pacientes (43%) precisaron intensificación del tratamiento farmacológico, y uno precisó inicio de tratamiento. La presión sistólica fue superior a 140 mmHg de media en los dos primeros días, y descendió progresivamente durante el ingreso (Figura 11).

En los primeros 6 meses de seguimiento, 5 pacientes (22%) precisaron aumento del tratamiento antihipertensivo. Al mes, a los 6 meses y al año, presentaban hipertensión mal controlada el 33%, 29% y 43% de los pacientes.

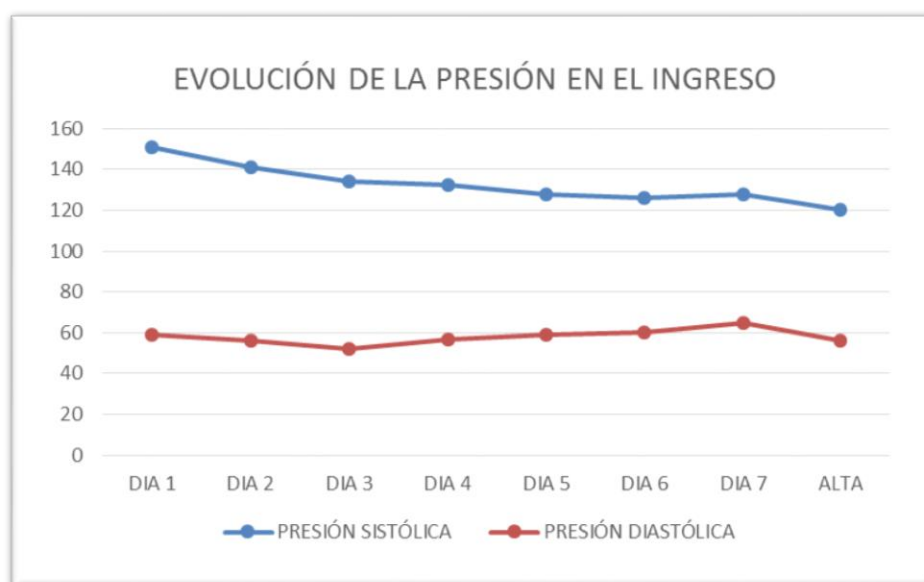


FIGURA 11. EVOLUCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL DURANTE EL INGRESO. El eje de ordenadas muestra la presión arterial en mmHg.

#### 5.1.4 Evolución clínica

Los pacientes se siguieron durante una media de  $697 \pm 329$  días, periodo durante el cual murieron 6 (26%), e ingresaron por insuficiencia cardiaca 7 (30%). La probabilidad acumulada de supervivencia fue 91,3% al año y 70,4% a dos años (**FIGURA 12**).

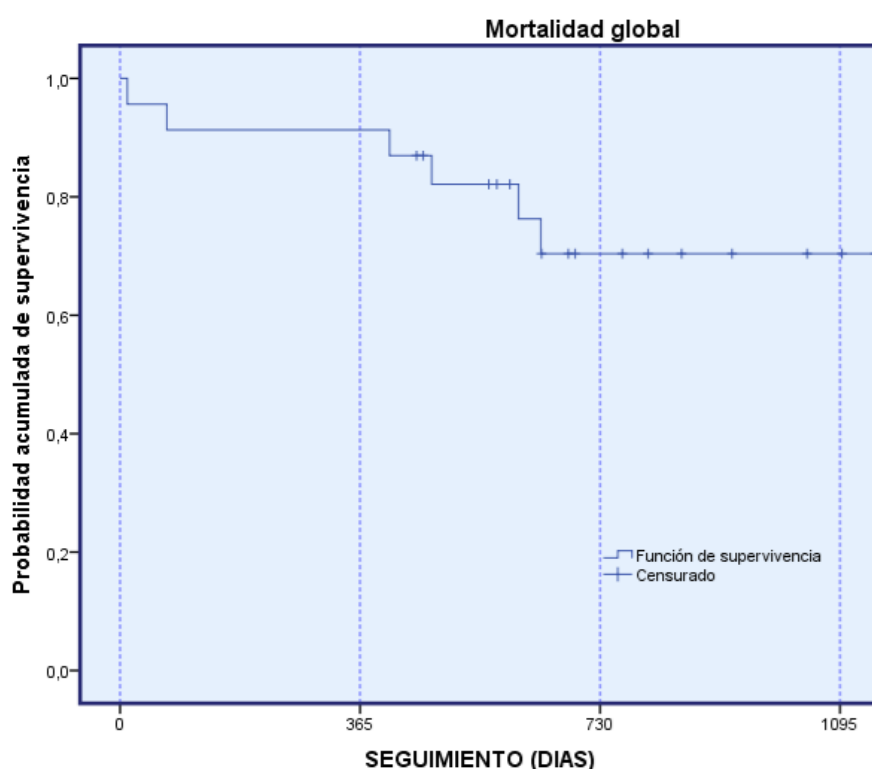


FIGURA 12. ANALISIS DE KAPLAN-MEIER DE LA MORTALIDAD GLOBAL EN EL ESTUDIO FISIOLÓGICO

Al mes y a los 6 meses el 80% de los pacientes vivos se mantenían en clase funcional I-II, aunque este porcentaje se redujo al 50% al año de seguimiento (**FIGURA 13**).

La mejoría en la clase funcional tras la TAVI mostró relación directa con el volumen latido indexado post-procedimiento (*odds ratio* 2.8; IC 95%: 1.1 - 7.3 por 5 ml; bootstrapped C index: 0.67;  $p = 0.03$ ) e inversamente con la caída en el volumen latido indexado tras la TAVI (*odds ratio*: 0.3 ; IC 95% : 0.1 - 0.9 por 5 ml;  $p = 0.05$ ).

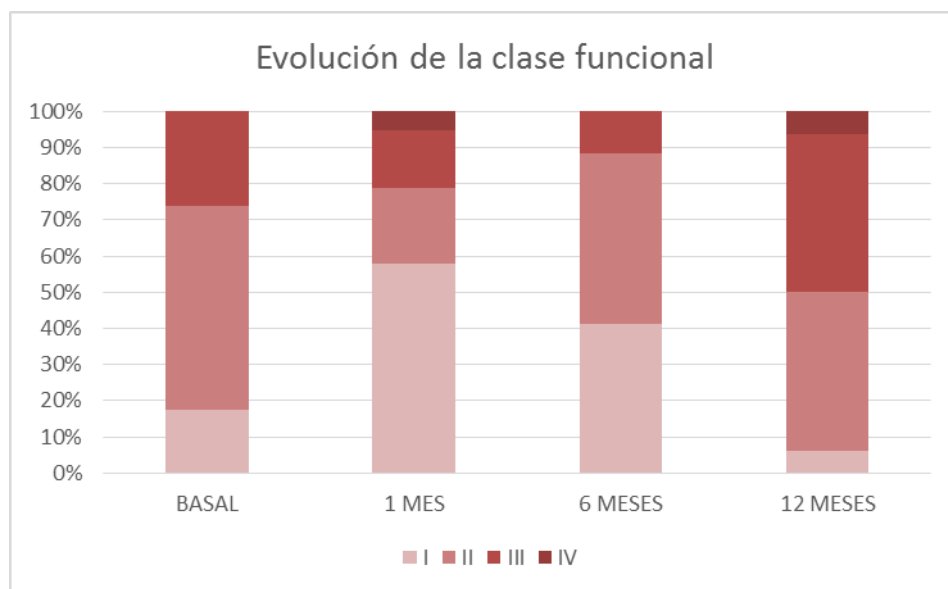


FIGURA 13. EVOLUCIÓN DE LA CLASE FUNCIONAL EN EL SEGUIMIENTO.



## 5.2 ESTUDIO CLÍNICO

### 5.2.1 Características de los pacientes

Se incluyeron 174 pacientes consecutivos sometidos a un intento de procedimiento de TAVI por vía transfemoral en nuestro centro. El 56,9% de los pacientes eran mujeres, y la edad media fue de  $81,2 \pm 8,2$  años. Tres cuartas partes tenían diagnóstico previo de hipertensión, y un tercio de diabetes. El riesgo estimado por Euroscore Logístico fue  $19,36 \pm 14,04\%$ . En la **TABLA 6** se detallan las características clínicas basales de los pacientes.

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TAVI.

	MEDIA	SD	NUM	%
Edad (años)	81,2	8,2		
Peso (Kg)	69,4	12,5		
Talla (cm)	157,9	12,5		
Mujer			99	56,9%
Dislipemia			89	51,2%
Tabaco			22	12,6%
Hipertensión			136	78,2%
Diabetes			58	33,3%
Alcohol			2	1,1%
Cardiopatía isquémica			55	31,6%
Infarto previo			13	7,5%
Revascularización previa			42	24,1%
Angioplastia			31	17,8%
Bypass			6	3,4%
Angioplastia+bypass			5	2,9%
Cirugía cardíaca previa			24	13,8%
Marcapasos			12	6,9%
Fibrilación auricular			50	28,7%
Fibrilación auricular crónica			40	22,8%
Disfunción ventrículo izquierdo			26	14,9%
Enfermedad vascular cerebral			19	10,9%
Enfermedad vascular periférica			14	8,0%
Enfermedad vascular extracoronaria			33	19,0%
Aorta en porcelana			8	4,6%
Inmovilidad			7	4,0%
Inmunosupresión			5	2,9%
Cáncer			30	17,2%
Cirrosis			8	4,6%
Insuficiencia renal crónica			35	20,1%
Creatinina (mg/dl)	1,10	0,75		
Aclaramiento creatinina (ml/min)	57	26		
EPOC			35	20,2%
HTP			79	45,4%
Sangrado			26	14,9%
Euroscore Log (%)	19,36	14,04		
Euroscore II (%)	3,83	2,90		

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTP: hipertensión pulmonar; SD: desviación standard.

La mayor parte de los pacientes presentaban disnea en clase II o III de la NYHA, y una quinta parte angina en algún grado (TABLA 7). Los motivos más frecuentes para elegir la TAVI como tratamiento fueron la edad avanzada y el alto riesgo quirúrgico, aunque en casi un 15% de los casos el motivo principal fue la preferencia del paciente. El 5% de los pacientes se consideraron inoperables por aorta en porcelana (TABLA 8).

Dos tercios de los pacientes tomaban diuréticos en el momento del procedimiento; más de la mitad tomaban IECA o ARA2, y un tercio betabloqueantes. Los principales medicamentos cardiovasculares se resumen en la TABLA 9.

**TABLA 7. SÍNTOMAS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TAVI**

	Número	%
Disnea		
II	97	55,4%
III	40	22,8%
IV	1	0,5%
Angina	33	18,9%
I	23	13,1%
II	6	3,4%
III	4	2,3%
Síncope	20	11,4%

La disnea se ha clasificado según la escala de la New York Heart Association (1-4). La angina según la escala de la Canadian Cardiovascular Society (0-4).

**TABLA 8. MOTIVOS POR LOS QUE SE PREFIERE TAVI.**

Motivo	Número	%
Riesgo alto	119	68,0
Aorta en porcelana	8	4,6
Edad	125	71,4
Deseo del paciente	26	14,9



**TABLA 9. MEDICACIÓN CRÓNICA PREVIA AL PROCEDIMIENTO.**

Fármaco o grupo farmacológico	N	%
IECA	64	36,8
ARA-II	38	21,8
Betabloqueantes	56	32,2
Antialdosterónicos	19	10,9
Diuréticos	117	67,2
Estatinas	89	51,1
Calcioantagonistas	34	19,5
Nitratos	11	6,3
Otros antihipertensivos	9	5,2
AINE	8	4,6
Anticoagulantes	47	27,0
Clopidogrel	36	20,7
Aspirina	73	41,9

IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina. ARA-II: antagonistas de los receptores tipo II de la angiotensina. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

### 5.2.2 Resultado de la intervención y evolución durante el ingreso

Todos los procedimientos se hicieron por vía femoral bajo sedación superficial. La vía elegida con más frecuencia fue la femoral derecha (72%). Los tamaños más utilizados fueron 26 y 29 mm, en casi el 90% de los casos. En 4 casos (2,3%) no se consiguió un implante satisfactorio: en dos de ellos no se pudo implantar la válvula y en otros dos quedó regurgitación paravalvular severa. Aproximadamente el 10% de los pacientes requirieron post-dilatación de la válvula con balón, y el 5% el implante de una segunda válvula. La **TABLA 10** detalla las características principales del procedimiento.

**TABLA 10. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO DE TAVI.**

	N	%
Vía		
Femoral derecha	126	72,0
Femoral izquierda	49	28,0
Implante prótesis	173	98,9
Tamaño prótesis		
23 mm	2	1,1
26 mm	80	45,7
29 mm	78	44,6
31 mm	14	8,0
Postdilatación	17	9,7
Implante dos prótesis	9	5,1
Regurgitación residual		
Grado 0	69	39,4
Grado 1	82	46,9
Grado 2	17	9,7
Grado 3-4	5	2,9
Fallo dispositivo hemostasia	20	11,4
Perforación cardíaca	2	1,1
Éxito procedimiento	171	97,7
Éxito dispositivo (VARC-2)	158	90,3
Tiempo escopia (min; media $\pm$ DE)	26 $\pm$ 14	
Contraste (ml; media $\pm$ DE)	274 $\pm$ 112	

Los pacientes permanecieron ingresados una media de  $9,6 \pm 8,6$  días tras el procedimiento. Casi la mitad (47%) precisaron un implante de marcapasos; una cuarta parte presentó complicación vascular (la mayoría menores), y un 20% infección durante el ingreso. La mortalidad precoz fue del 7,5%. En la **FIGURA 14** se muestran en detalle las complicaciones del procedimiento.

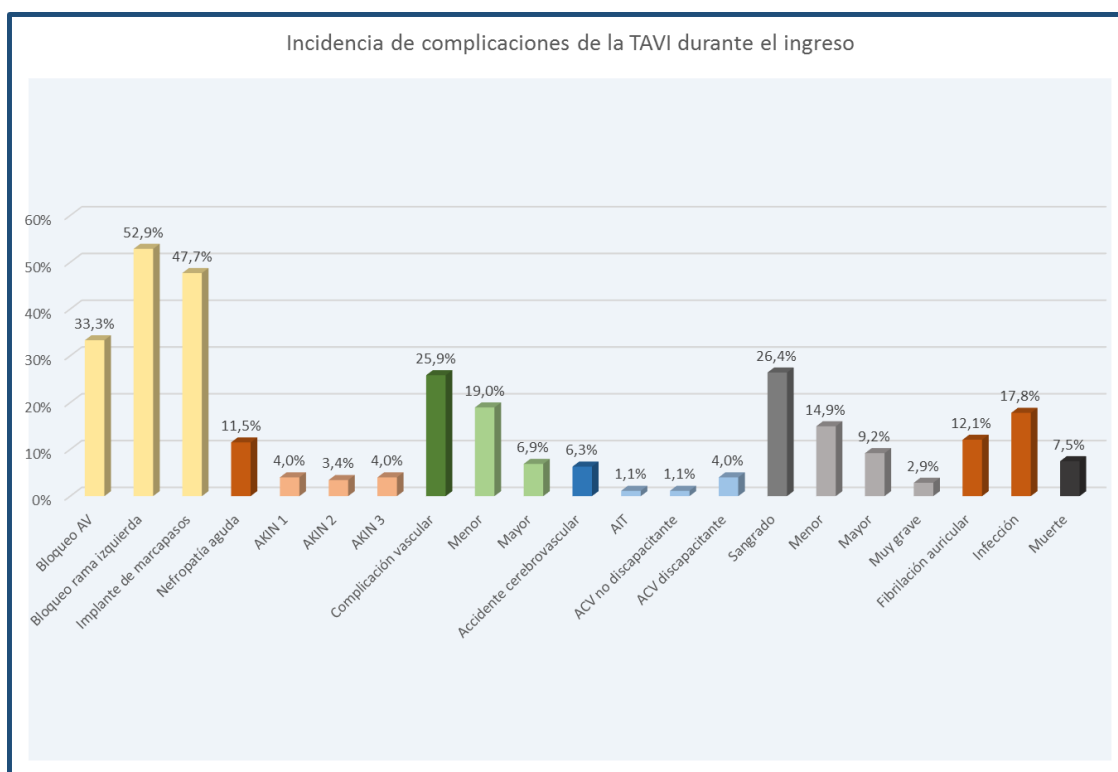


FIGURA 14. INCIDENCIA DE COMPLICACIONES DE LA TAVI DURANTE EL INGRESO. El gráfico muestra la incidencia de complicaciones de la TAVI durante el ingreso. La nefropatía aguda, las complicaciones vasculares, los accidentes cerebrovasculares y los sangrados se encuentran desglosados según los criterios recomendados por el consenso VARC-2.

La mayor parte de las muertes precoces estuvieron causadas por infecciones, ACV y otras complicaciones del procedimiento. En la comparación cronológica entre la primera mitad de pacientes y la segunda, se aprecia un descenso en la incidencia de la mayoría de las complicaciones graves, incluyendo la mortalidad. Las **FIGURAS 15 Y 16** ilustran estos hallazgos



**FIGURA 15. CAUSAS DE MUERTE EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS.** La figura muestra la causa de muerte de los pacientes que fallecieron en el ingreso o durante los primeros 30 días. En 5 de 13 pacientes la causa fue una infección desarrollada durante el ingreso: tres fueron infecciones respiratorias, otra fue una endocarditis tras múltiples complicaciones y la quinta una sepsis en una paciente con una complicación vascular grave que requirió cirugía urgente; en 3 un accidente cerebrovascular relacionado con el procedimiento; en otros dos complicaciones cardiovasculares tras una parada cardíaca intraprocedimiento; en dos pacientes insuficiencia cardíaca grave debida a regurgitación periprotésica severa que no se pudo corregir. Por último, un paciente con disfunción sistólica murió por insuficiencia cardíaca refractaria tras un implante exitoso.

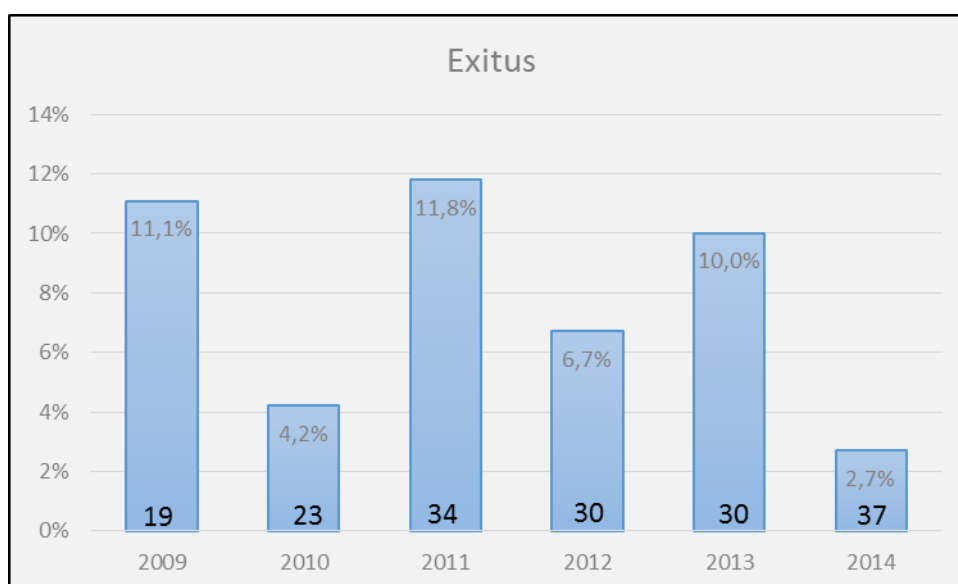
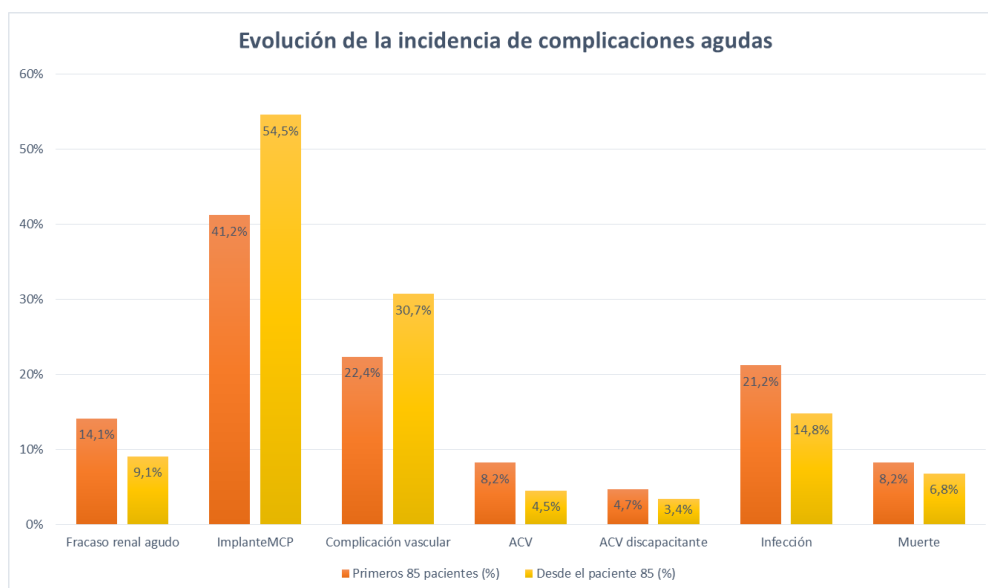


FIGURA 16. EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO DE NUESTRA TASA DE COMPLICACIONES AGUDAS. El panel superior muestra la tasa de complicaciones agudas en nuestra muestra, dividida según la experiencia (primeros 85 pacientes; siguientes pacientes); el panel inferior muestra la evolución de la mortalidad precoz desde 2009 hasta 2014. En la parte superior de cada barra se muestra la mortalidad aguda (%), y en la inferior el total de implantes realizados ese año.

En el modelo de regresión logística ajustado por edad y comorbilidad, se indentificaron como predictores de muerte precoz el Euroscore logístico, el sexo masculino, el fracaso renal agudo, el ACV y el fracaso del procedimiento. El área bajo la curva receptor operador (ROC) fue de 0,794 (IC 95%: 0,598-0,891). La TABLA 11 y la FIGURA 17 muestran estos resultados.

TABLA 11. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE MORTALIDAD PRECOZ.

	OR	IC 95%
<b>VARIABLES PREVIAS AL PROCEDIMIENTO</b>		
Euroscore Logístico (por cada 10 puntos)	0,604	0,430-0,848
Mujer	0,216	0,057-0,812
<b>VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO</b>		
Fracaso renal agudo	7,218	1,600-35,564
ACV	15,700	3,180-77,516
Éxito procedimiento	0,011	0,001-0,142

Predictores independientes de mortalidad precoz según modelo de regresión logística. Las variables están ajustadas por edad y comorbilidad. ACV: accidente cerebrovascular. IC: intervalo de confianza. OR: *odds ratio*.

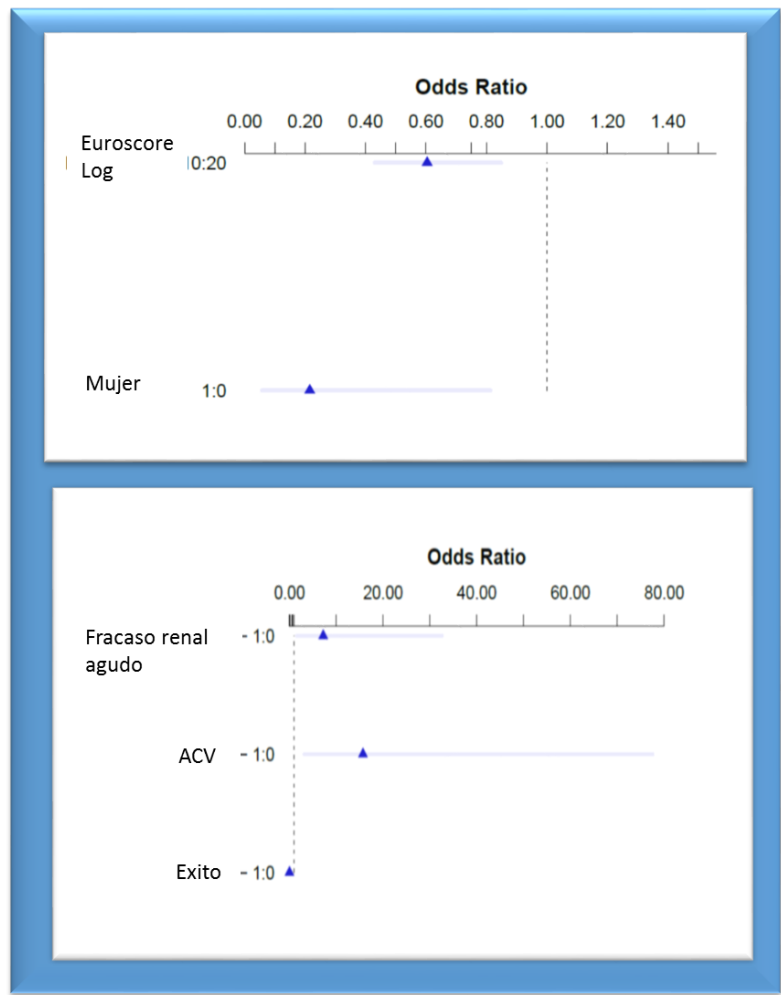


FIGURA 17. Odds ratio para los predictores independientes de mortalidad precoz postoperatoria.

### 5.2.3 Comportamiento hemodinámico

#### 5.2.3.1 Comportamiento hipertensivo

El 78% de los pacientes (136) tenían diagnóstico de hipertensión antes del procedimiento. La presión arterial basal sistólica fue de  $134 \pm 27$  y  $62 \pm 13$  mmHg de diastólica. El 39% de los pacientes hipertensos tenían la presión mal controlada en el momento del procedimiento.

Al comienzo del procedimiento la presión ventricular media fue de  $189 \pm 35$  mmHg, y el gradiente transvalvular medio fue  $52 \pm 21$  mmHg. En todos los casos el gradiente transvalvular se suprimió casi completamente tras la intervención (gradiente residual medio  $3,5 \pm 5$ ). Sin embargo, la presión arterial sistólica aumentó de media 25 mmHg (IC: 20 - 30 mmHg;  $p < 0,0001$  post intervención frente al basal), lo que limitó la reducción de presión ventricular izquierda a 28 mmHg (IC: 22 - 34 mmHg;  $p < 0,0001$ ). Un total de 54 pacientes (30,9%) cumplieron los criterios de respuesta hipertensiva aguda. En la **TABLA 12** se detallan los principales parámetros hemodinámicos durante el procedimiento.

**TABLA 12. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE EL PROCEDIMIENTO.**

	Pre intervención		Post intervención		p
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	
Frecuencia cardiaca (lpm)	75	15	76	15	0,539
Presión sistólica aórtica (mmHg)	133	26	158	28	<0,001
Presión diastólica aórtica (mmHg)	62	13	64	14	0,664
Presión media aórtica (mmHg)	91	17	99	19	<0,001
Presión sistólica ventricular (mmHg)	190	35	162	29	<0,001
Presión telediastólica ventricular (mmHg)	22	12	26	11	<0,001
Gradiente medio (mmHg)	52	21	4	6	<0,001

La presión arterial se mantuvo elevada tras el procedimiento, y descendió paulatinamente durante el ingreso, hasta alcanzar el valor basal al 5º día de ingreso. El promedio de las presiones arteriales durante el ingreso fue significativamente mayor que la presión arterial basal. El 66% de los pacientes cumplieron criterios de respuesta hipertensiva subaguda, y más de la mitad (57,1%) permanecieron hipertensos durante la primera semana de ingreso; la presión en el momento del alta, sin embargo, fue casi 8 mmHg más baja que la basal. **LA TABLA 13** y la **FIGURA 18** muestran la evolución de la presión arterial durante los primeros 7 días del ingreso. En el seguimiento, la mitad de los pacientes presentaron cifras de hipertensión arterial descontrolada (50,1%, 49,5% y 58,9% en las revisiones al mes, 6 meses y 12 meses). A los 6 meses de seguimiento 25 pacientes habían precisado aumentos adicionales de medicación antihipertensiva.

**TABLA 13. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA DURANTE EL INGRESO.**

	Media	SD	Dif. Medias	P
PAS Previa	133	27		
PAS 1d	154	24	20	<0,0001
PAS 2d	144	20	10	<0,0001
PAS 3d	140	20	5	0,041
PAS 4d	139	22	6	0,036
PAS 5d	134	18	1	NS
PAS 6d	133	19	0	NS
PAS 7d	132	21	-2	NS
PAS d1-3	146	18	12	<0,0001
PAS d1-7	140	15	7	0,004
PAS alta	126	19	-8	0,005

La tabla muestra la media y desviación standard de la presión arterial sistólica antes del procedimiento, durante los primeros siete días de ingreso, y en el momento del alta. También se ha registrado la media de los tres primeros días y de los siete primeros días de ingreso. Se ha hecho comparación de medias con el test T para muestras apareadas. La presión se expresa en mmHg. Dif. Medias: diferencia entre medias respecto a la presión previa al procedimiento. PAS: presión arterial sistólica. NS: no significativo. PAS d1-3: media aritmética de las presiones arteriales los tres primeros días. PAS d1-7: media aritmética de las presiones arteriales los siete primeros días.



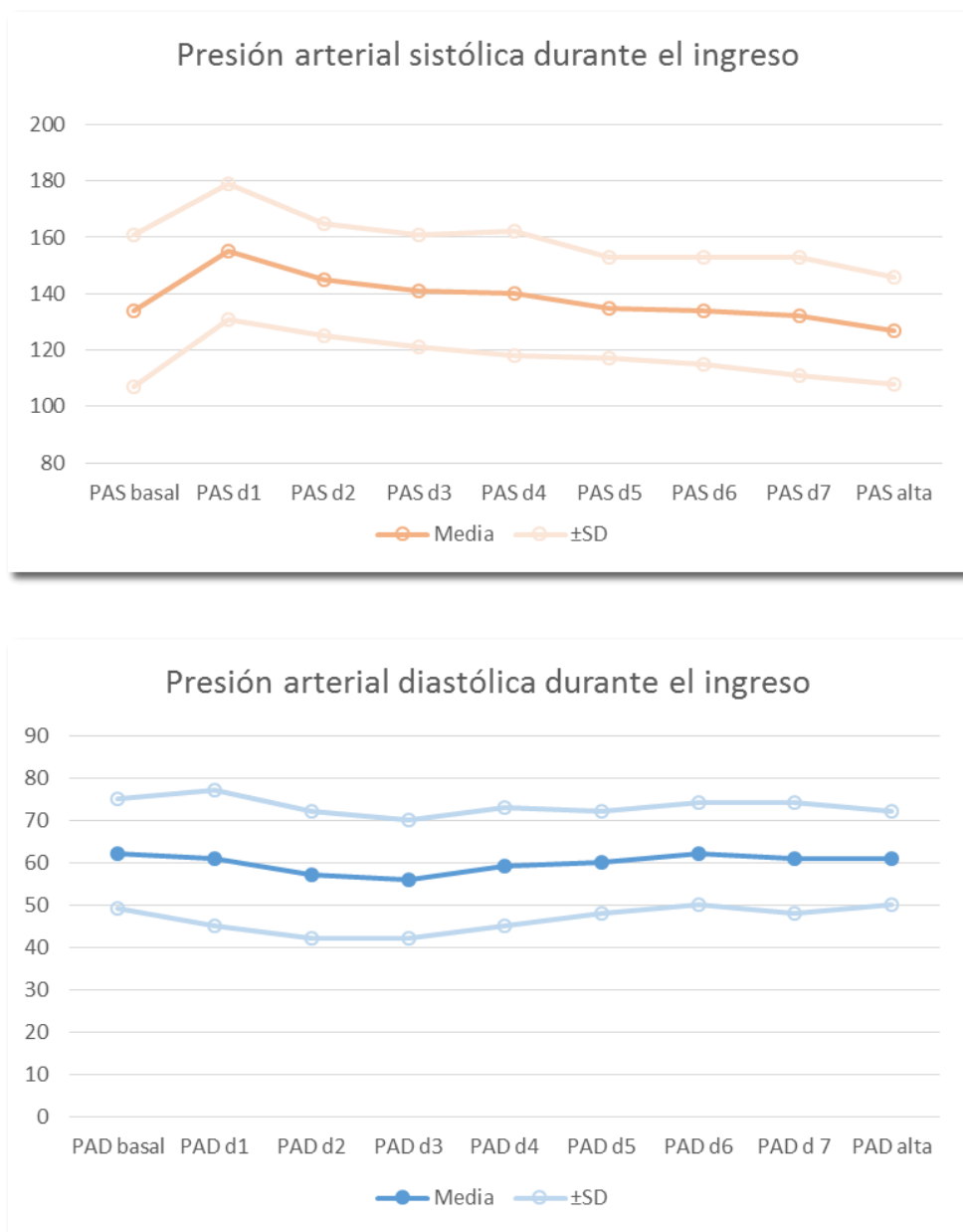


FIGURA 18. EVOLUCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL DURANTE EL INGRESO. La figura muestra las cifras medias de presión arterial sistólica y diastólica (mmHg) durante los primeros días de ingreso, y en el momento del alta. Se aprecia una elevación en la presión sistólica tras el procedimiento, que se va corrigiendo a lo largo de los días siguientes, hasta que la presión vuelve al nivel basal en el quinto día. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

### 5.2.3.2 Flujo y postcarga

Los gradientes transvalvulares máximo y medio disminuyeron de forma importante tras la TAVI, lo que se acompañó de un aumento en el área valvular. No obstante, esto se siguió de un aumento significativo de la presión aórtica en el momento del ecocardiograma de control, lo que limitó el beneficio en términos de presión sistólica del ventrículo izquierdo y, sobre todo, de impedancia valvuloarterial, que no fue significativamente diferente entre antes y después del procedimiento. Las resistencias arteriales sistémicas aumentaron más de un 20%, mientras que el volumen latido y el índice cardiaco disminuyeron un 10% tras el procedimiento. La **TABLA 14** muestra estos resultados con más detalle.

**TABLA 14. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS VALVULARES Y SISTÉMICOS ANTES Y DESPUÉS DE LA TAVI.**

	Basal	Post TAVI	12 meses	p Basal-Post	P Basal-12 m
Gradiente valvular pico (mmHg)	79 ± 22	18 ± 7	17 ± 7	<0,001	<0,001
Gradiente valvular medio (mmHg)	48 ± 15	10 ± 4	9 ± 4	<0,001	<0,001
Área valvular aórtica (cm <sup>2</sup> )	0,8 ± 0,8	1,6 ± 1,2	1,5 ± 0,9	<0,001	<0,001
Volumen eyección indexado (ml · m <sup>-2</sup> )	38 ± 11	34 ± 11	35 ± 12	0,001	0,025
Índice cardiaco (ml · min <sup>-1</sup> · m <sup>-2</sup> )	2733 ± 834	2433 ± 774	2509 ± 904	<0,001	0,012
Índice de resistencias sistémicas (dyn · s · cm <sup>5</sup> · m <sup>2</sup> )	2916 ± 1220	3497 ± 1531	3324 ± 1231	<0,001	0,002
Impedancia valvuloarterial (mmHg·ml <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	5,4 ± 2,1	5,2 ± 2,1	5,0 ± 1,8	0,334	0,062
Compliance arterial sistémica (ml · mmHg <sup>-1</sup> )	1,2 ± 1,4	0,9 ± 0,9	0,8 ± 0,4	0,040	<0,001

### 5.2.3.3 Efectos sobre el ventrículo. Hipertrofia y función ventricular.

Al año del procedimiento, el ecocardiograma de control mostró una reducción significativa en el grosor del tabique interventricular y en la masa ventricular izquierda. El diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección y la presión pulmonar no mostraron diferencias respecto a la exploración basal. En la **TABLA 15** se recogen estos datos.

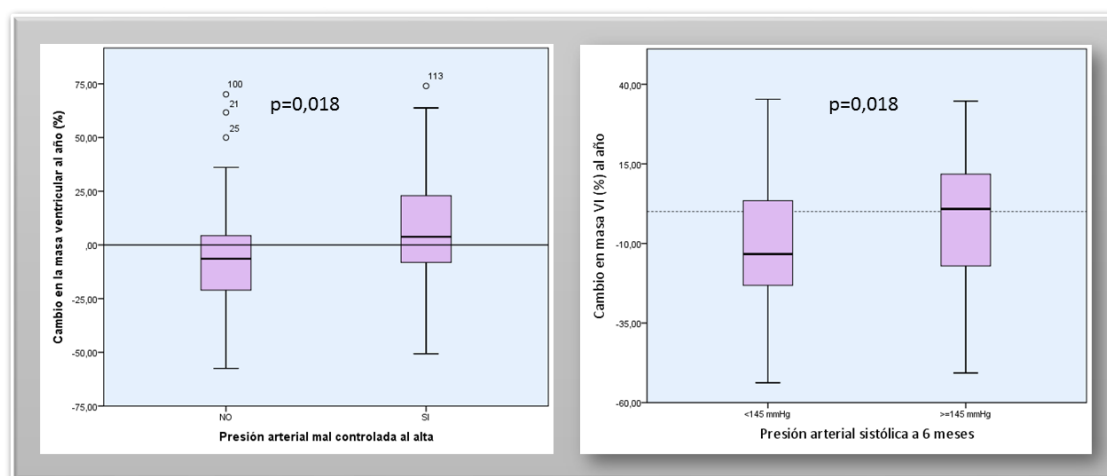
**TABLA 15. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS VENTRICULARES EN EL ECOCARDIOGRAMA.**

	Basal	12 meses	P
Diámetro diastólico VI (mm)	46 ± 7	45 ± 6	0,56
Diámetro sistólico de VI (mm)	31 ± 7	30 ± 7	0,17
Fracción de eyección (%)	56 ± 11	59 ± 12	0,00
Grosor septal (mm)	13 ± 3	12 ± 2	<0,001
Masa de ventrículo izquierdo (g)	211 ± 66	190 ± 59	<0,001
Volumen diastólico de VI (ml)	96 ± 45	85, ± 33	<0,001
Volumen sistólico de VI (ml)	41 ± 27	36 ± 20	0,01
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	44 ± 18	46 ± 18	0,29

La tabla muestra las dimensiones del ventrículo izquierdo, la masa ventricular, la fracción de eyección y la presión sistólica arterial pulmonar en situación basal y al año del procedimiento. Las magnitudes se expresan como media ± desviación standard. VI: ventrículo izquierdo.

Los pacientes con hipertensión arterial mal controlada al alta presentaron un aumento de la masa ventricular del 10%, en comparación con una regresión de la masa del 5% en los pacientes que se fueron con la presión controlada ( $p=0,018$ ); de forma similar, los hipertensos mal controlados en el seguimiento a 6 meses no presentaron regresión de la masa ventricular izquierda, al contrario que los pacientes con la presión controlada. El máximo efecto se observó para un punto de corte de 145 mmHg

(cambio en masa ventricular al año  $+3,54\%$  vs  $-10,30\%$ ;  $p=0,018$ ). Se ilustran estos hallazgos en la **FIGURA 19**.



**FIGURA 19. REGRESIÓN DE LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA AL AÑO DEL PROCEDIMIENTO.** La figura muestra la evolución de la masa ventricular al año del procedimiento. A la izquierda, los pacientes están separados según el control de la presión en el momento del alta; a la derecha, según el control de la presión a los 6 meses. El cambio en la masa ventricular se ha expresado como porcentaje respecto a la basal. La línea horizontal marca el 0%.

La respuesta hipertensiva aguda en el procedimiento no predijo de forma significativa una menor regresión de la masa ventricular ( $+1,1\%$  vs  $-3,30\%$ ;  $p=0,397$ ). Sin embargo, al año del procedimiento, los pacientes con respuesta hipertensiva aguda presentaron un diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo mayor que los que no tuvieron dicha respuesta ( $47,42 \pm 7,56$  mm vs  $44,77 \pm 6,21$ ;  $p=0,048$ ). Esta diferencia se ilustra en la **FIGURA 20**.

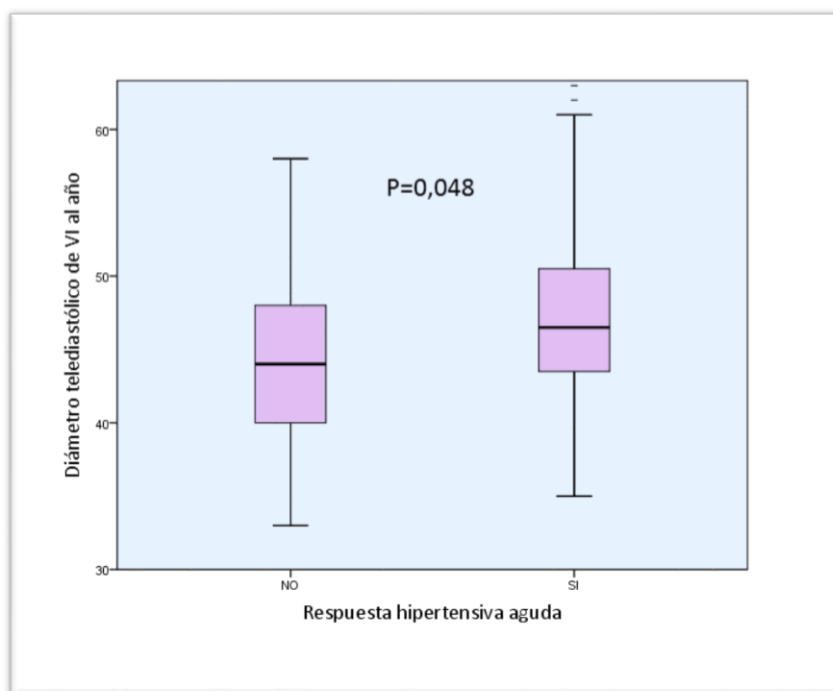


FIGURA 20. DIÁMETRO TELEDIASTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO AL AÑO DEL PROCEDIMIENTO, SEGÚN RESPUESTA HIPERTENSIVA AGUDA.

#### 5.2.3.4 Características de los pacientes con respuesta hipertensiva aguda.

Los pacientes con respuesta hipertensiva aguda mostraron unas características clínicas basales similares a los pacientes que no la presentaron (ver [TABLA 16](#)). En los parámetros hemodinámicos, destaca que presentaban una presión arterial más baja inicial que los pacientes sin respuesta hipertensiva. Al final del procedimiento la presión arterial fue significativamente más alta en los pacientes con respuesta hipertensiva. Los parámetros de carga vascular no fueron significativamente distintos en los pacientes con respuesta hipertensiva aguda ([TABLAS 17 Y 18](#)), ni tampoco la evolución en los mismos entre antes y después del procedimiento.

Los pacientes con enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y aorta en porcelana tuvieron una respuesta hipertensiva mayor que los pacientes sin enfermedad vascular, aunque la diferencia no fue significativa estadísticamente.

**TABLA 16. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES DE LOS PACIENTES, DIVIDIDOS SEGÚN LA APARICIÓN O NO DE RESPUESTA HIPERTENSIVA AGUDA.**

	No respuesta HTA	Respuesta HTA	p
Mujer	59,7%	48,1%	0,16
Diabetes	33,6%	31,5%	0,7
Dislipemia	54,6%	40,7%	0,07
Tabaco	11,8%	14,8%	0,58
Hipertensión	82,4%	70,4%	0,1
Alcohol	1,7%	0%	0,34
Cardiopatía isquémica	31,1%	33,3%	0,77
Infarto previo	5,9%	11,3%	0,23
Revascularización previa	26,1%	20,4%	0,42
Cirugía cardíaca previa	14,3%	13,0%	0,82
Marcapasos	5,9%	9,3%	0,42
Fibrilación auricular	30,3%	24,1%	0,41
Fibrilación auricular crónica	21,0%	22,2%	0,86
Disfunción sistólica	11,8%	22,2%	0,08
Enfermedad cerebrovascular	11,8%	9,3%	0,63
Enfermedad vascular periférica	6,7%	11,1%	0,33
Inmovilidad	5,0%	1,9%	0,33
Inmunosupresión	3,4%	1,9%	0,59
Cáncer	16,8%	18,5%	0,78
Cirrosis	5,0%	1,9%	0,33
Insuficiencia renal crónica	20,2%	20,4%	0,98
EPOC	21,4%	18,5%	0,62
Hipertensión pulmonar	63,9%	64,8%	0,94
Edad (años)	81±9	82±5	0,23
Peso (Kg)	69,4±13,3	69,4±10,7	0,99
Talla (cm)	157±8	159±9	0,11
Creatinina basal (mg/dl)	1,1±0,9	1,1±0,4	0,56
Charlson	3,6±2,7	3,7±3,1	0,84
Euroscore II (%)	3,9±3,1	3,8±2,6	0,84
Euroscore logístico (%)	19,2±14,1	19,8±14,0	0,82

**TABLA 17. CARACTERÍSTICAS HEMODINÁMICAS INVASIVAS DE LOS PACIENTES, DIVIDIDOS SEGÚN LA APARICIÓN O NO DE RESPUESTA HIPERTENSIVA AGUDA.**

	No Respuesta HTA	Respuesta HTA	P
<b>DATOS BASALES</b>			
Frecuencia cardiaca (lpm)	75±17	72±14	0,28
Presión arterial sistólica (mmHg)	142±29	126±22	<b>&lt;0,0001</b>
Presión arterial diastólica (mmHg)	65±13	60±12	<b>0,002</b>
Presión ventricular sistólica (mmHg)	196±33	188±35	0,149
Presión ventricular telediastólica (mmHg)	23±12	22±7	0,83
Gradiente medio (mmHg)	51±20	57±21	0,071
<b>DATOS POST-TAVI</b>			
Frecuencia cardiaca (lpm)	73±14	75±17	0,378
Presión arterial sistólica (mmHg)	152±26	175±24	<b>&lt;0,001</b>
Presión arterial diastólica (mmHg)	62±12	67±15	<b>0,033</b>
Presión ventricular sistólica (mmHg)	154±26	178±25	<b>&lt;0,001</b>
Presión ventricular telediastólica (mmHg)	28±11	26±8	0,827
Gradiente medio (mmHg)	3±4	5±6	0,343

**TABLA 18. MEDIDAS DE FLUJO Y CARGA VENTRICULAR ANTES Y DESPUÉS DE LA TAVI SEPARADAS SEGÚN LA APARICIÓN O NO DE RESPUESTA HIPERTENSIVA.**

	No respuesta HTA		Respuesta HTA		p
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	N.S.
Volumen eyección indexado basal (ml m <sup>-2</sup> )	38,26	11,51	36,74	10,24	N.S.
Volumen eyección indexado post TAVI (ml m <sup>-2</sup> )	33,32	10,77	34,28	12,04	N.S.
Variación volumen eyección indexado (ml m <sup>-2</sup> )	-4,94	15,63	-2,46	15,22	N.S.
Índice de resistencias basal (dyn seg cm <sup>-5</sup> )	2886,51	1259,32	2979,67	1141,27	N.S.
Índice de resistencias post TAVI (dyn seg cm <sup>-5</sup> )	3493,23	1602,94	3506,45	1377,00	N.S.
Variación en índice de resistencias (dyn seg cm <sup>-5</sup> )	605,14	1991,00	501,85	1549,34	N.S.
Impedancia valvuloarterial post TAVI (mmHg ml <sup>-1</sup> m <sup>2</sup> )	5,45	2,07	5,25	2,23	N.S.
Impedancia valvuloarterial basal (mmHg ml <sup>-1</sup> m <sup>2</sup> )	5,32	2,22	4,86	1,62	N.S.
Variación en Impedancia valvuloarterial (mmHg ml <sup>-1</sup> m <sup>2</sup> )	-0,13	3,03	-0,39	2,43	N.S.
Compliance arterial basal (ml mmHg <sup>-1</sup> )	1,16	0,91	1,30	2,10	N.S.
Compliance arterial post TAVI (ml mmHg <sup>-1</sup> )	0,92	0,94	0,99	0,74	N.S.
Variación en Compliance arterial (ml mmHg <sup>-1</sup> )	-0,24	1,24	-0,32	2,34	N.S.

### 5.2.3.5 Predictores de respuesta hipertensiva aguda en los pacientes de ambos estudios

En este estudio se valoraron posibles predictores clínicos y hemodinámicos de respuesta hipertensiva aguda; en los pacientes del estudio fisiológico se estudiaron las variables del estudio espectral y del análisis de intensidad de ondas que se relacionaron con la presencia de respuesta hipertensiva.

Los únicos factores clínicos que predijeron de forma independiente la aparición de la respuesta hipertensiva aguda fueron la presión arterial más baja al inicio del procedimiento y una relación de tamaño prótesis/aorta ascendente mayor (TABLA 19, FIGURA 21).

	OR	IC 95%
Tamaño prótesis/tamaño aorta	1,668	1,004-2,767
Presión arterial sistólica basal	0,450	0,256-0,790

TABLA 19. PREDICTORES CLÍNICOS INDEPENDIENTES DE RESPUESTA AGUDA HIPERTENSIVA. Predictores según regresión logística de la aparición de respuesta aguda hipertensiva. Tamaño prótesis/tamaño aorta hace referencia al cociente entre el diámetro nominal de la prótesis y el de la aorta ascendente. Las dos variables se han considerado cuantitativas y se expresan en diferencia entre el primer y tercer cuartil. IC: intervalo de confianza. OR: odds ratio.



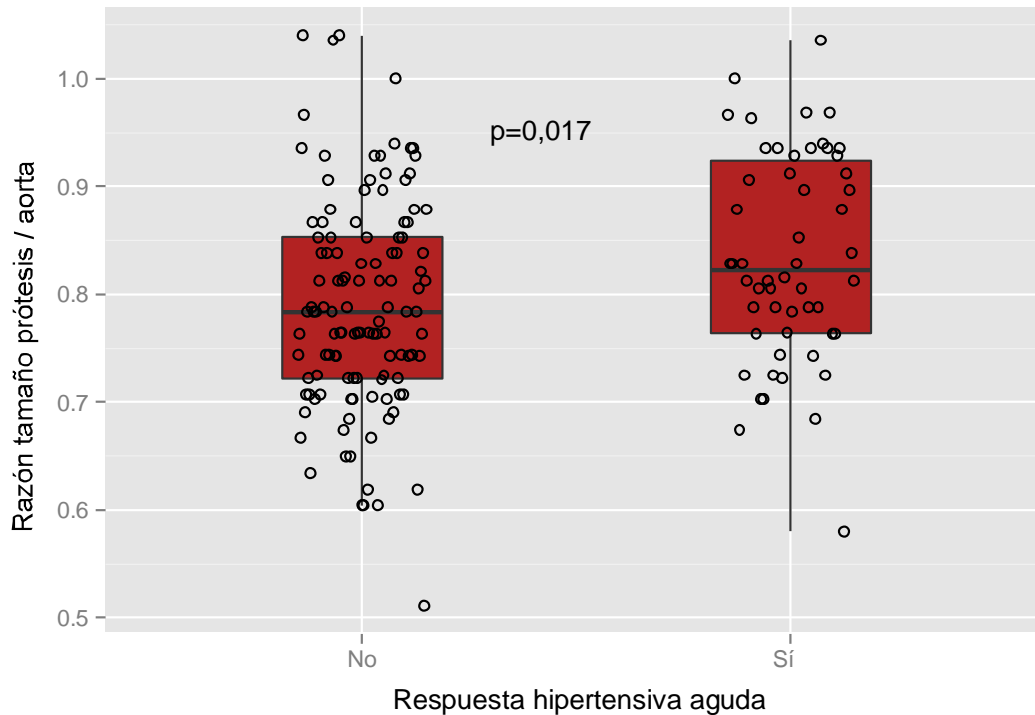


FIGURA 21. Cociente tamaño prótesis/tamaño aórtico, según la presencia o no de respuesta hipertensiva.

En el análisis de intensidad de ondas en el estudio fisiológico, los pacientes con respuesta hipertensiva aguda mostraron una onda anterógrada compresiva mayor, tanto antes como después del procedimiento. Estos resultados se exponen a continuación en la **TABLA 20 Y FIGURA 22**.

**TABLA 20. PREDICTORES DE RESPUESTA HIPERTENSIVA EN EL ANÁLISIS DE INTENSIDAD DE ONDA.**

	BASAL			POST-TAVI		
	No RHA	RHA	p	No RHA	RHA	p
IFCW ( $W \cdot m^{-2} \cdot s^{-1} \cdot 10^4$ )	4,3353	7,3330	0,014	5,9300	9,2410	0,008
IFEW ( $W \cdot m^{-2} \cdot s^{-1} \cdot 10^4$ )	2,1864	3,8100	0,030	2,2440	3,4210	0,064
IBCW ( $W \cdot m^{-2} \cdot s^{-1} \cdot 10^4$ )	-1,8927	-2,9310	0,134	-3,2365	-3,5918	0,727

IBCW: intensidad de la onda retrógrada de compresión. IFCW: intensidad de la onda anterógrada de compresión.

IFEW: intensidad de la onda anterógrada de expansión. RHA: respuesta hipertensiva aguda.

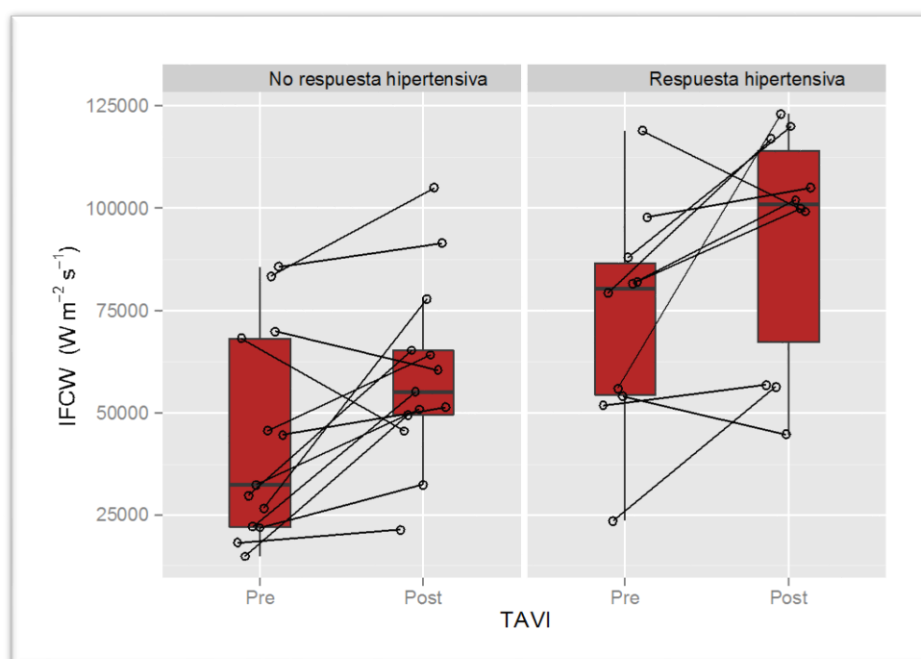


FIGURA 22. DIAGRAMAS DE CAJA DE LA INTENSIDAD DE ONDA ANTERÓGRADA DE COMPRESIÓN EN WIA, SEGÚN RESPUESTA HIPERTENSIVA AGUDA. IFCW: intensidad de la onda anterógrada de compresión.

## 5.2.4 Evolución clínica.

### 5.2.4.1 Mortalidad y reingreso por insuficiencia cardiaca.

Los pacientes se siguieron durante una media de  $640 \pm 451$  días. Durante este tiempo 46 pacientes (27%) murieron, aproximadamente la mitad por causas cardiovasculares (14,4% del total); 48 pacientes (27,8%) ingresaron al menos una vez por insuficiencia cardiaca.

La tasa de mortalidad fue de 15,08/100 pacientes-año. La tasa de incidencia del evento combinado (muerte o ingreso por insuficiencia cardiaca) fue de 24,58/100 pacientes-año. La **TABLA 21** muestra en detalle las tasas de eventos en la muestra global de pacientes; las **FIGURAS 23-25** muestran las curvas de Kaplan-Meier para muerte,

muerte cardiovascular y el evento combinado de muerte e ingreso por insuficiencia cardiaca.

**TABLA 21. PROBABILIDAD ACUMULADA DE MORTALIDAD, MORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y EVENTOS COMBINADOS.**

	1 año	2 años	3 años	Supervivencia media	IC 95%
Mortalidad global	17,10%	24,70%	35,30%	1342	1201-1482
Mortalidad CV	8,30%	14,20%	19,20%	1580	1447-1713
Muerte+Ingreso IC	31,90%	44,70%	51,50%	957	822-1092
Mortalidad (excluyendo periproc.)	10,40%	18,60%	30,00%	1449	1309-1589
Muerte+ingreso IC (excluyendo periproc.)	26,30%	40,20%	47,50%	1034	894-1173

La tabla muestra la probabilidad acumulada de muerte, muerte cardiovascular, y del objetivo combinado muerte o reingreso por insuficiencia cardiaca. Las dos últimas filas expresan la probabilidad acumulada de muerte y muerte+reingreso por insuficiencia cardiaca excluyendo a los pacientes que murieron en el primer mes tras el procedimiento (7,43% del total). Las probabilidades se han calculado con el método de Kaplan-Meier. También se muestra la media de supervivencia libre de cada evento (días), con el intervalo de confianza del 95%.

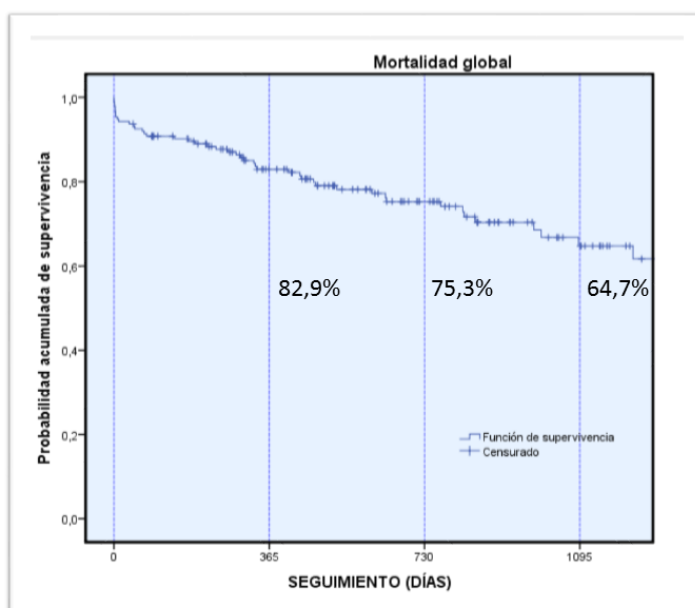


FIGURA 23. MORTALIDAD GLOBAL. La figura muestra la función de probabilidad acumulada de supervivencia según el método de Kaplan-Meier. Las líneas verticales marcan los límites de 1, 2 y 3 años de seguimiento, y a su lado se expone la supervivencia para cada año.

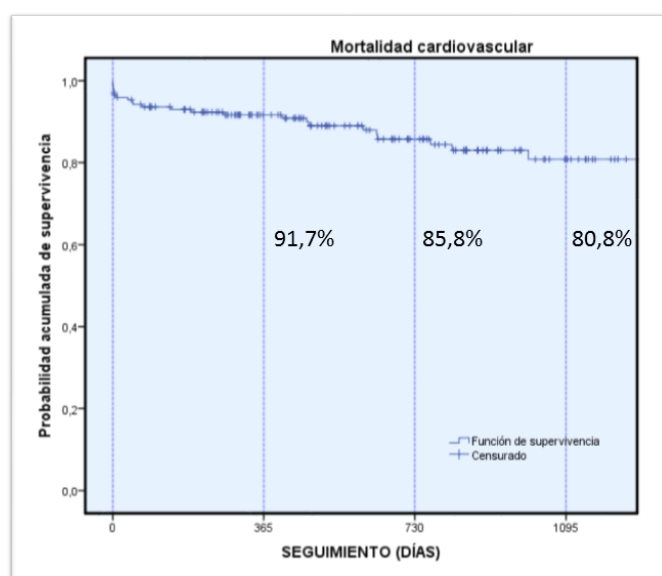


FIGURA 24. MORTALIDAD CARDIOVASCULAR. La figura muestra la probabilidad acumulada de supervivencia libre de muerte cardiovascular. De forma similar a la figura anterior, las marcas verticales señalan el límite de los 3 primeros años de seguimiento.

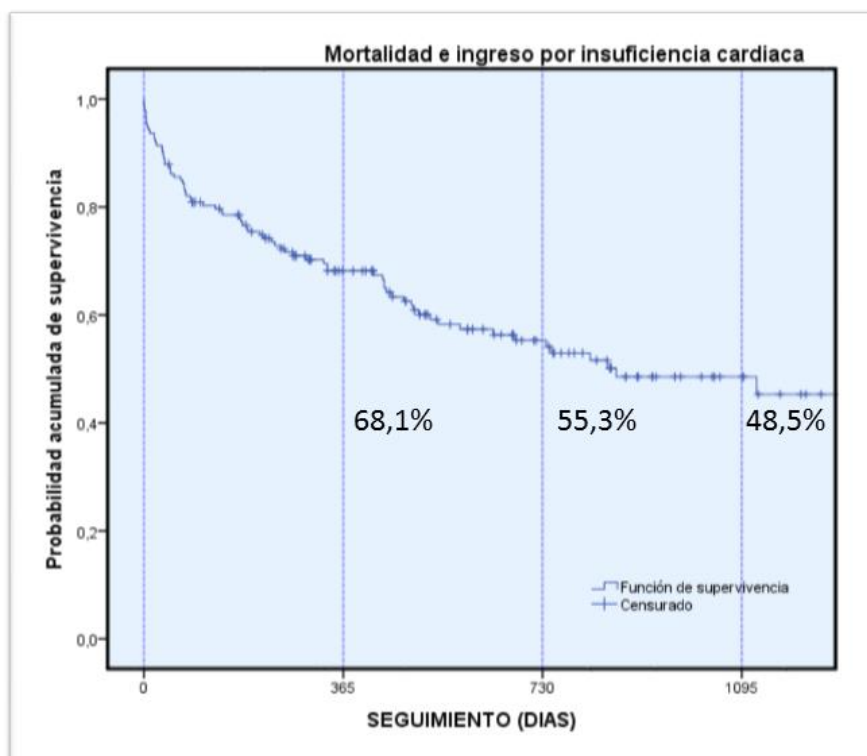


FIGURA 25. MORTALIDAD E INGRESO POR INSUFICIENCIA CARDIACA. La figura muestra la probabilidad acumulada de supervivencia libre del evento combinado (muerte o ingreso por insuficiencia cardiaca) según el método de Kaplan-Meier. Las líneas verticales muestran el límite de los tres primeros años de seguimiento, y a su lado se detallan las tasas correspondientes.

Los pacientes con respuesta hipertensiva aguda durante el procedimiento presentaron tasas mayores de eventos adversos en el seguimiento. El 38% de los pacientes con respuesta hipertensiva murieron en el seguimiento, frente al 21% de los pacientes sin ella ( $p=0,018$ ). La tasa de mortalidad para los pacientes con respuesta hipertensiva fue de 21,65/100 pacientes-año (IC 95%: 1,34-33,1), frente a una tasa de 12,5 (IC: 8,16-18,32) en los pacientes sin respuesta hipertensiva; la razón de tasas fue de 1,73, pero no alcanzó significación estadística (IC: 0,96-3,09). Las **FIGURAS 26 Y 27** muestran las curvas de Kaplan-Meier para mortalidad y el objetivo combinado en los pacientes con y sin respuesta hipertensiva aguda. Se aprecia una diferencia en la tasa de eventos, que no alcanza significación estadística.

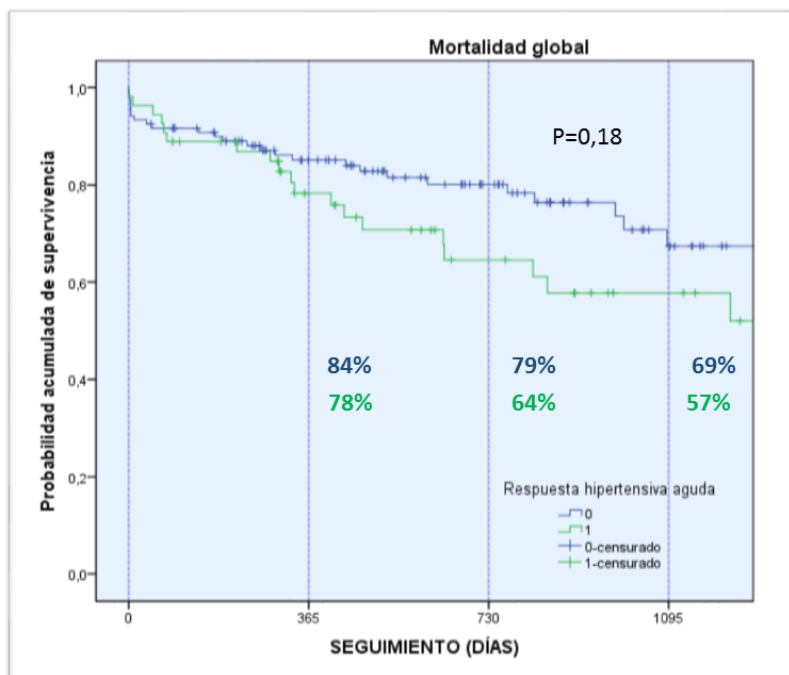


Figura 26. Análisis de Kaplan-Meier del objetivo combinado de muerte e ingreso por insuficiencia cardiaca, según reacción hipertensiva.

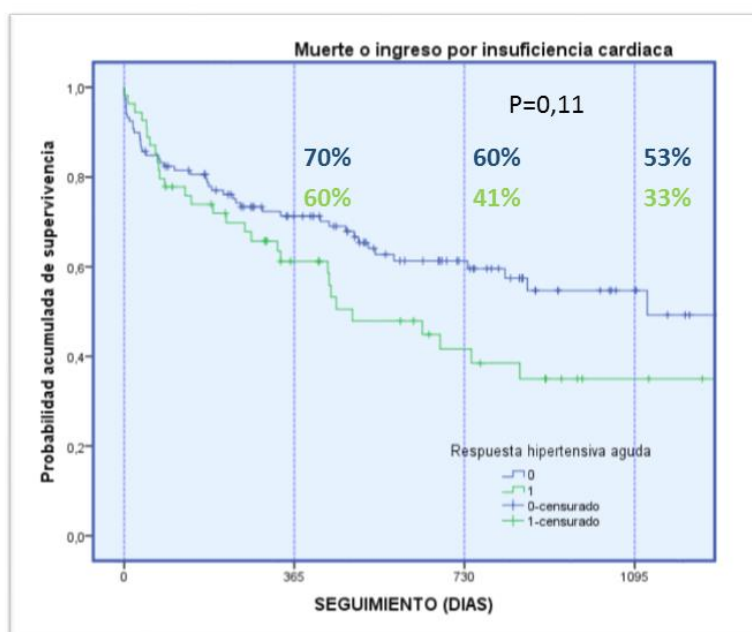


Figura 27. Probabilidad acumulada de supervivencia libre de reingreso por insuficiencia cardiaca, según respuesta hipertensiva aguda.

#### 5.2.4.2 *Mortalidad y reingresos por insuficiencia cardiaca excluyendo la fase precoz.*

Dado que la mortalidad precoz se relaciona fuertemente con la aparición de complicaciones del procedimiento que son a menudo independientes de las características del paciente, analizamos también la mortalidad y el objetivo combinado de muerte y reingreso por insuficiencia cardiaca excluyendo la mortalidad periprocedimiento. Utilizando este enfoque, las tasas de mortalidad y del evento combinado fueron significativamente mayores en los pacientes con respuesta aguda hipertensiva.

Los pacientes con respuesta hipertensiva presentaron un riesgo de muerte en el seguimiento del 35,29% frente al 14.54% en el resto ( $p=0,004$ ); la tasa de mortalidad fue de 18,75/100 pacientes-año (IC 11,11-29,63), frente a 7,73/100 pacientes-año (IC 4,42-12,55). La razón de tasas fue de 2.43 (IC 1,24-4,76), y la diferencia de tasas fue de 11,02 (1,57-20,47). Esto supone para el grupo con reacción hipertensiva aguda un exceso de una muerte al año por cada 9 pacientes sometidos a TAVI.

Para el objetivo combinado de muerte e insuficiencia cardiaca, el riesgo fue del 50,98% frente a 33,03% ( $p=0,036$ ); las tasas fueron 38,24 eventos/100 pacientes-año (IC 24,97-56,02) frente a 22,09 (IC 15,47-30,58);  $p=0,037$ ; la razón de tasas fue de 1,73 (IC 1,045-2,87), y la diferencia de tasas fue de 16,15 eventos/100 pacientes-año. Esto supuso un exceso en el grupo con reacción hipertensiva de un evento anual por cada 6 pacientes.

Las **FIGURAS 28 Y 29** muestran el análisis de Kaplan-Meier de la probabilidad de muerte y del evento combinado excluyendo la mortalidad periprocedimiento. Como se aprecia, existe una diferencia significativa entre el grupo con respuesta hipertensiva aguda y el que no la presenta.

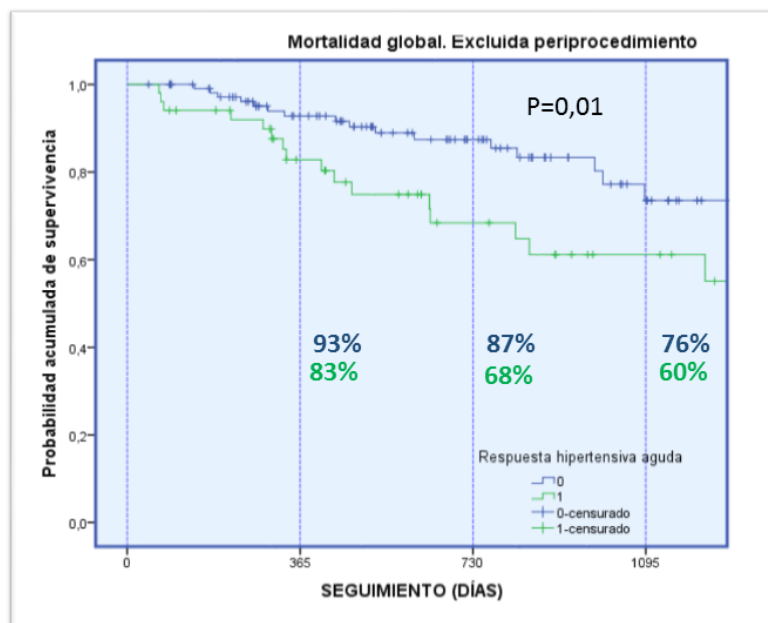


FIGURA 28. Mortalidad global excluyendo la mortalidad periprocedimiento. Diferencia entre pacientes con respuesta hipertensiva aguda y pacientes sin ella.

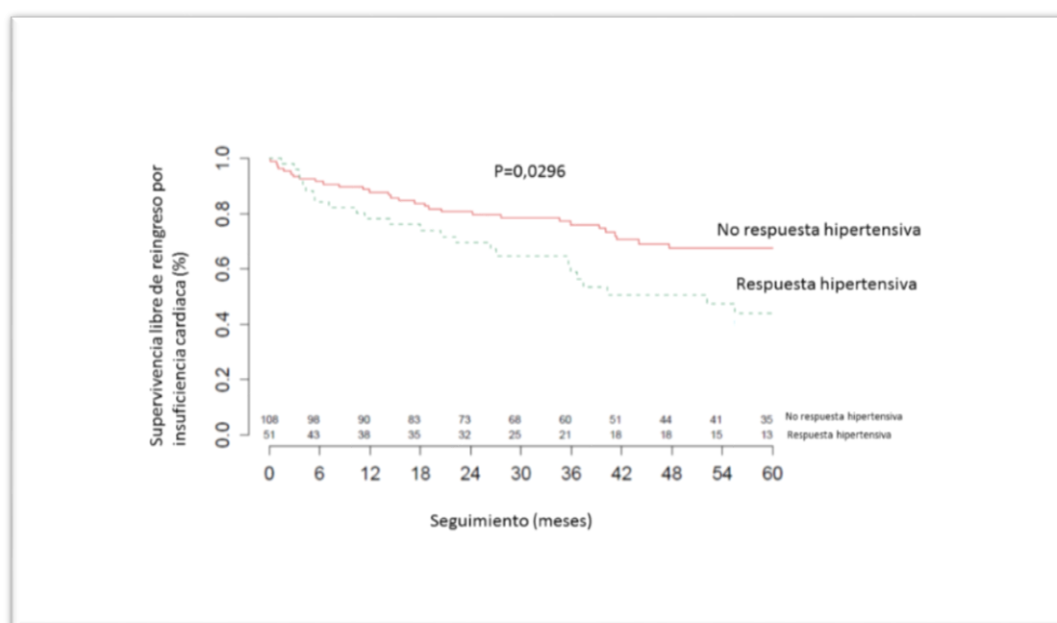


Figura 29. Mortalidad o ingreso por insuficiencia cardiaca, excluyendo los primeros 30 días tras el procedimiento. Diferencia entre pacientes con respuesta hipertensiva aguda y pacientes sin ella.



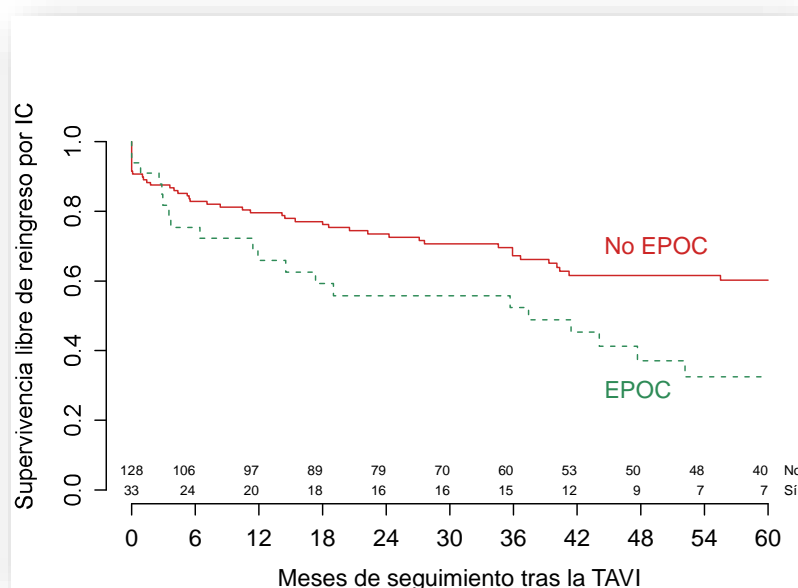
### 5.2.4.3 Predictores de eventos adversos

En el análisis multivariante, el EPOC (FIGURA 30), el sexo varón y el Euroscore logístico fueron predictores independientes de un mayor riesgo de presentar el evento combinado de muerte o ingreso por insuficiencia cardiaca. La TABLA 22 muestra estos resultados con más detalle. Cuando se analizó el evento combinado excluyendo la mortalidad aguda (30 días), solamente la respuesta hipertensiva aguda fue un predictor de riesgo con significación estadística (TABLA 23, FIGURA 31).

**TABLA 22. PREDICTORES INDEPENDIENTES DEL EVENTO COMBINADO DE MUERTE O INGRESO POR INSUFICIENCIA CARDIACA**

	HR	IC 95%
EPOC	1,926	1,151-3,333
Euroscore Logístico (10 puntos)	1,309	1,119-1,531
Mujer	0,396	0,239-0,655

Modelo de riesgos proporcionales de Cox, ajustado por edad y comorbilidad. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

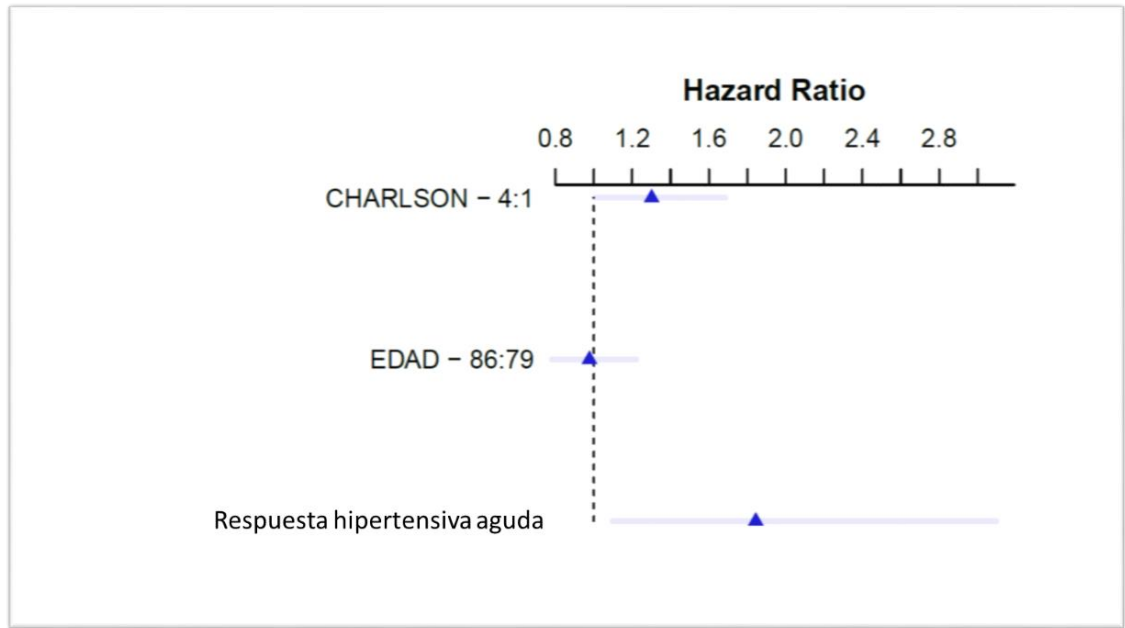


**FIGURA 30.** Supervivencia libre de reingreso por insuficiencia cardiaca en función de la presencia o no de diagnóstico previo de EPOC.

**TABLA 23. PREDICTORES INDEPENDIENTES DEL OBJETIVO COMBINADO EXCLUYENDO MORTALIDAD PRECOZ.**

	HR	IC 95%
Respuesta hipertensiva aguda	1,822	1,082-3,067
Euroscore logístico (15 puntos)	1,080	0,830-1,417

Predictores del evento combinado de muerte e ingreso por insuficiencia cardiaca, excluida la mortalidad aguda. Como se aprecia, solo la respuesta hipertensiva aguda alcanzó significación estadística. HR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza. Análisis ajustado por edad y comorbilidad.



**FIGURA 31.** Predictores de riesgo de presentar el evento combinado excluyendo mortalidad aguda, según el análisis de riesgos proporcionales de Cox.

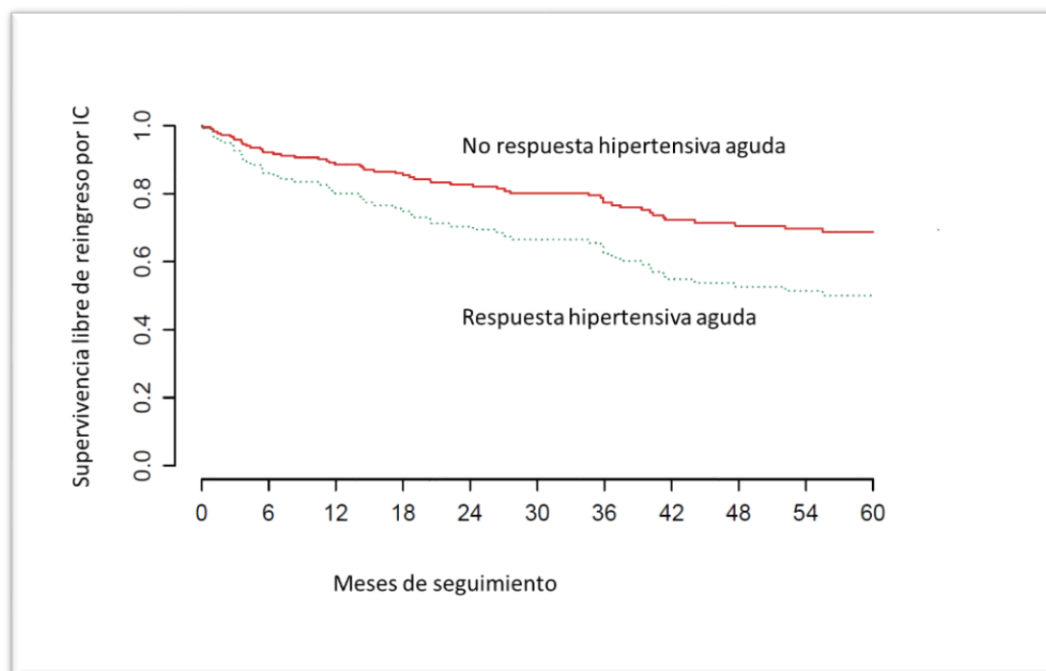


FIGURA 32. Probabilidad de supervivencia libre de ingreso por insuficiencia cardiaca para el modelo de riesgos proporcionales de Cox, excluyendo la mortalidad precoz post-procedimiento.

#### 5.2.4.4 Clase funcional y reingreso.

El 80% de los pacientes estaban vivos y en clase funcional I o II de la NYHA a los 6 y 12 meses de seguimiento. De los pacientes vivos, el 90% se mantuvieron en clase I o II durante todo el seguimiento. En la comparación individual, el 8,30% de los pacientes mejoraron su grado NYHA en dos puntos a los 6 meses; el 47,10% en un punto; el 37,20% de los pacientes no experimentó cambio en su clase funcional; y un 7,40% de los pacientes empeoraron su clase funcional en un punto a los 6 meses de la intervención (FIGURA 33).

A los 6 meses, los pacientes con respuesta hipertensiva aguda presentaron mayor probabilidad de experimentar mejoría funcional que los pacientes sin respuesta hipertensiva ( $p=0,011$ ). Sin embargo, esta tendencia desaparece al año. Los pacientes con respuesta hipertensiva subaguda no presentaron diferencias en mejoría funcional ni a los 6 meses ni al año.

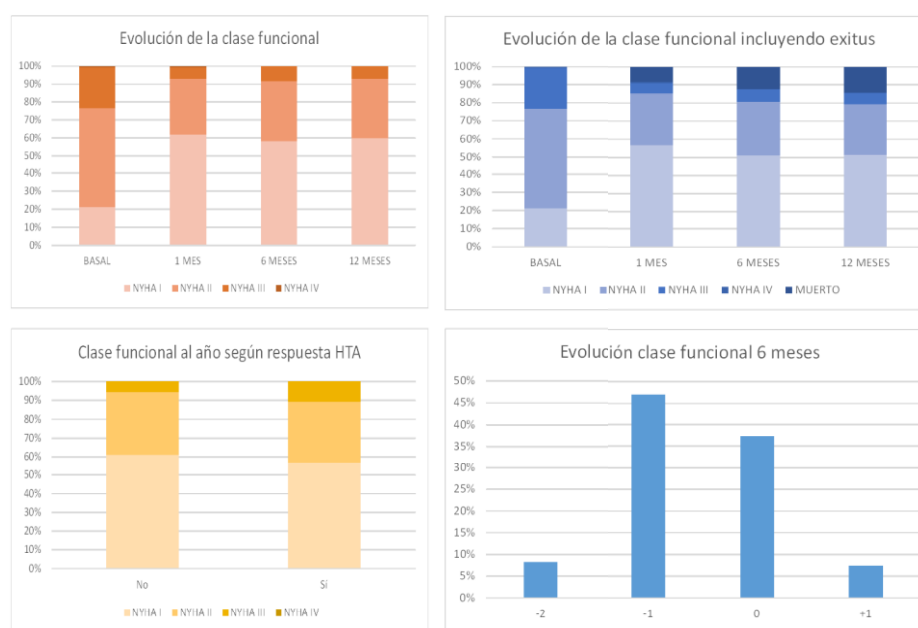


FIGURA 33. EVOLUCIÓN DE LA CLASE FUNCIONAL.

En 40 (25,95%) de los pacientes en que se dispuso de suficiente seguimiento, el procedimiento se consideró fútil a los 6 meses, definido así si el paciente estaba muerto, había reingresado por insuficiencia cardíaca o persistía en clase III-IV. El modelo de regresión logística reveló como predictores independientes de futilidad el Euroscore logístico y el EPOC. Este último casi triplicó el riesgo de futilidad. En la [TABLA 24](#) se resumen estos resultados.

**TABLA 24. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE LA VARIABLE DE FUTILIDAD.**

	OR	IC
Euroscore logístico (15 puntos)	1,515	1,009-2,273
EPOC	2,890	1,175-7,128

Predictores independientes según regresión logística de futilidad, definida como muerte, reingreso por insuficiencia cardíaca o permanencia en clase III-IV a los 6 meses del procedimiento. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IC: intervalo de confianza. OR: odds ratio.

---

## 6 DISCUSIÓN

En la presente memoria se recogen los resultados de dos estudios complementarios realizados en pacientes con estenosis aórtica a quienes se sometió a un procedimiento de TAVI por indicación clínica. En el primero utilizamos métodos invasivos para hacer una caracterización hemodinámica exhaustiva de la carga vascular y valvular de los pacientes, utilizando para ello el modelo oscilatorio y el análisis de intensidad de ondas, lo que nos permitió profundizar en los mecanismos fisiológicos que condicionan esta carga. La comparación entre los parámetros obtenidos antes y después de la TAVI nos ha permitido detectar un aumento de todos los parámetros de carga estacionarios y pulsátiles dependientes del compartimento vascular, que se acompaña de una depresión del gasto cardiaco, lo que proporciona evidencia de un comportamiento adverso del compartimento vascular en estos pacientes. En el segundo estudio hemos querido confirmar estos hallazgos en una muestra amplia de pacientes, utilizando variables que no precisan de instrumentación específica, y comprobar las implicaciones clínicas para los pacientes. Ello nos ha permitido además conocer de forma precisa los resultados de nuestro programa de TAVI en términos de morbimortalidad y beneficio funcional para los pacientes. Pero además, nos ha permitido aclarar importantes aspectos fisiopatológicos en la estenosis aórtica, con importantes consecuencias en los pacientes sometidos a TAVI.

En este capítulo se discuten en primer lugar los resultados generales de la TAVI en nuestros pacientes; a continuación los hallazgos en cuanto a la carga vascular y su respuesta a la desobstrucción valvular; y por último, el impacto de la carga vascular sobre el ventrículo izquierdo y sobre el pronóstico de los pacientes.



### 6.1 Resultados del procedimiento de TAVI en nuestros pacientes

Los resultados de la TAVI en nuestro centro fueron equiparables a las principales series publicadas hasta la fecha. Aunque ensayos recientes han mostrado una tasa de mortalidad y otras complicaciones sorprendentemente baja, son experiencias muy limitadas, con dispositivos de última generación y operadores muy experimentados. En nuestra muestra se incluyen desde pacientes intervenidos hace 6 años, con dispositivos de primera generación y escasa experiencia de los operadores, hasta pacientes intervenidos recientemente con dispositivos modernos y una experiencia acumulada de más de 150 casos. A continuación se analizan por separado distintos aspectos de los resultados de la TAVI.





### 6.1.1 Complicaciones agudas

La tasa de muerte precoz (durante el ingreso o en los primeros 30 días) del 7,5% es consistente con la encontrada en otros registros, como el británico, el iberoamericano y el europeo Sentinel, todos con tasas entre el 7 y el 7,5%.<sup>68-70</sup> Otros estudios han mostrado tasas de mortalidad precoz en torno al 10%, como es el caso del registro español, el francés y el canadiense.<sup>75, 116</sup>

La mayor parte de las muertes agudas fueron debidas a infecciones nosocomiales o complicaciones directas del procedimiento, como el ACV, las complicaciones vasculares o la regurgitación periprotésica severa. Esto reforzó nuestra idea de analizar por separado los eventos adversos en el seguimiento y la mortalidad precoz: los eventos a medio y largo plazo parecen más relacionados con las características del paciente, y la mortalidad aguda con problemas del procedimiento. Con todo, la fracción de eyección deprimida y el Euroscore logístico (pero no el Euroscore II), también fueron predictores de mortalidad precoz, en consonancia con lo publicado anteriormente.<sup>69, 116</sup>

La tasa de ACV discapacitante del 4% en nuestra muestra es también similar a las encontradas en otros registros coetáneos, que oscilan entre el 3 y el 8%.<sup>61, 70, 97</sup> Es importante hacer notar que la mayor parte de los ACV fueron graves y se produjeron en las primeras 24 horas desde el procedimiento. En nuestros pacientes, el ACV fue un factor de riesgo independiente de muerte precoz, y fue la complicación responsable de la cuarta parte de las muertes periprocedimiento.

El ACV se ha relacionado en estudios previos con una menor área valvular aórtica (probablemente por mayor engrosamiento y calcificación valvular), con la presencia de ateromatosis carotídea y con la mayor manipulación de la raíz aórtica, bien mediante intentos repetidos de implante o mediante postdilatación de la válvula. Así, las estrategias más razonables para disminuir la incidencia de ACV pasan por minimizar la agresión sobre la raíz aórtica, simplificando el procedimiento lo más

posible. Aunque se ha especulado con la posibilidad de que la vía transapical presente un riesgo menor de ACV, debido al acceso directo a la válvula sin pasar por el cayado aórtico, la mayoría de los estudios, incluyendo un reciente metaanálisis, han descartado esta hipótesis.<sup>161</sup> Se han diseñado dispositivos específicos para la prevención de la embolia, que funcionan filtrando la sangre que llega a los troncos supraaórticos, y se implantan por vía arterial braquial. La eficacia de estos dispositivos, sin embargo, está aún por demostrar, ya que los escasos estudios clínicos disponibles hasta la fecha muestran resultados poco esperanzadores.<sup>162-165</sup>

La incidencia de implante de marcapasos del 47%, sin ser inaceptable, es mayor de lo deseable, y ha sido motivo de preocupación en nuestro grupo en los últimos años. La necesidad de marcapasos se relaciona con el trastorno de conducción provocado por la interferencia de la prótesis con el sistema de His en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Por ello, es más probable cuando el implante de la prótesis es bajo, y también en pacientes con bloqueo de rama derecha preexistente.<sup>166</sup> La incidencia es mayor en los pacientes con la prótesis autoexpandible de Medtronic que con la prótesis expandida con balón de Edwards.<sup>82</sup>

En los pacientes tratados con la prótesis autoexpandible la incidencia de implante de marcapasos es muy variable según los estudios, pero puede ser de hasta 49%.<sup>83</sup> En un reciente metaanálisis,<sup>167</sup> se cifra la mediana de la tasa de implante de marcapasos en este tipo de prótesis en un 28%. En los últimos años, y con las prótesis de nueva generación, las tasas de implante parecen estar en descenso, con cifras por debajo del 20%.<sup>61, 65</sup> En nuestros pacientes no hemos observado esta tendencia, como se muestra en los resultados de este estudio. Sin embargo, es preciso hacer notar que los pacientes tratados más recientemente, en los que se utilizan prótesis de última generación que permiten un implante más alto y controlado, no están recogidos aquí porque se estimó que el tiempo de seguimiento debía ser de al menos un año. Por ello, es posible que en los próximos años nuestra tasa de implante se vaya aproximando a la tendencia que marcan los últimos estudios. Varios factores pueden haber influido en esta incidencia de implantes, entre los que se incluyen la curva de aprendizaje, la mayor profundidad a la que se implantaban inicialmente las prótesis, y la falta de

criterios universalmente aceptados para la indicación de implante en estos pacientes.<sup>167</sup>

Al contrario que la tasa de implante de marcapasos, la mayoría de las complicaciones importantes de la TAVI muestra una tendencia descendente en nuestra serie, como se ha expuesto en la **FIGURA 16** de los resultados. Es destacable una mortalidad menor del 3% en 2014, que de mantenerse en años siguientes permitiría equiparar nuestros resultados a los de los últimos ensayos publicados.<sup>65, 168</sup>



### 6.1.2 Resultados a largo plazo

Las tasas de mortalidad a largo plazo de nuestros pacientes –de 17% a un año y 25% a dos años– se pueden equiparar a las publicadas en grandes registros y ensayos. En el ensayo PARTNER B, la tasa de mortalidad a un año fue de 30,7%, casi el doble que la nuestra, aunque con un dispositivo más antiguo y pacientes de riesgo muy alto. En ensayos y registros más recientes la tasa de mortalidad a un año oscila entre el 14% del ensayo US Corevalve<sup>61</sup> y el 22-24% de registros como el británico,<sup>70</sup> o el francés.<sup>97</sup> En nuestro medio, y con la misma válvula que utilizamos, el registro iberoamericano tiene una mortalidad casi idéntica a la nuestra a uno y dos años.<sup>68</sup>

El valor real de la tasa de mortalidad cardiovascular debe considerarse con precaución, debido a que en el análisis de Kaplan Meier se produce un riesgo competitivo entre las muertes cardiovasculares y las no cardiovasculares, y unas pueden actuar como factor confusor de las otras. No obstante, la comparación de las curvas de mortalidad total y cardiovascular en nuestra muestra, así como en otras, sí sugiere que aproximadamente la mitad de los pacientes no mueren por causas cardiovasculares, sino por comorbilidad frecuentemente asociada. Esto subraya la importancia de una buena selección de pacientes, para evitar que pasen inadvertidas comorbilidades que implicarían una esperanza de vida corta independientemente de la estenosis aórtica. En nuestro centro hemos intervenido a pacientes con neoplasias activas de forma puntual, para facilitar el acceso a una cirugía mayor o a una quimioterapia agresiva. Sin embargo, en casos en que la patología es crónica y sin opciones terapéuticas realistas, como el EPOC severo dependiente de oxígeno, la demencia avanzada o la insuficiencia renal grave en la que no se plantea diálisis, es difícil que la TAVI pueda aportar un beneficio en términos de supervivencia e incluso calidad de vida.<sup>95</sup>



### 6.1.3 Evolución funcional

A los 6 meses y al año de la TAVI, el 80% de nuestros pacientes estaban vivos y en clase funcional I o II, lo que se puede considerar un buen resultado funcional para el grupo tomado en conjunto. Este resultado es algo mejor que el obtenido en el ensayo PARTNER,<sup>47</sup> donde esta tasa fue menor del 70% (ver Figura 34), y muy parecido al obtenido en el ensayo más moderno US Corevalve.<sup>61</sup> Aunque no hemos comparado directamente nuestra muestra con una población de pacientes quirúrgicos, esto sí se hizo en los ensayos PARTNER y US Corevalve, encontrando una tasa de mejoría funcional similar entre ambos grupos, ligeramente mejor en la TAVI. Esto parece indicar que nuestros pacientes podrían beneficiarse de la TAVI al menos tanto como de la cirugía convencional.

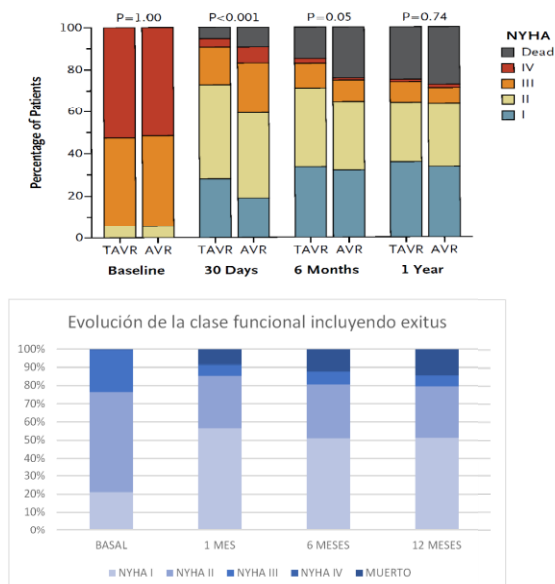


FIGURA 34. EVOLUCIÓN DE LA CLASE FUNCIONAL EN EL ESTUDIO PARTNER Y EN NUESTRO GRUPO.

Sin embargo, aunque estos resultados son buenos para el grupo en conjunto, el análisis individualizado de la evolución de la clase funcional proyecta una imagen algo



distinta. Algo más de la mitad de los pacientes vivos a los 6 meses experimentaron una mejoría funcional, pero más de un tercio quedaron en la misma clase funcional, y un 7% empeoraron un grado su clase funcional. Estos resultados son difíciles de poner en el contexto científico apropiado, ya que la mayoría de los estudios solo informan de las tasas absolutas de cada clase funcional en el conjunto de la muestra, y no entran en comparaciones individuales en el paciente.<sup>169</sup> Sin embargo, la forma de expresar la evolución funcional utilizada en nuestro estudio aporta información relevante respecto a la utilidad del procedimiento para el paciente.

En los pocos estudios que han informado de la mejoría intra-paciente en la clase funcional, se encuentran cifras de no mejoría o empeoramiento por encima del 20%. Buellesfeld et al encontraron que a dos años el 26% de los pacientes estaba con igual o peor clase funcional NYHA que antes del procedimiento, porcentaje que ascendía hasta el 36% en los pacientes de alto riesgo.<sup>170</sup> Gotzmann encontró una tasa de no mejoría funcional del 20% a los 6 meses (menor que la nuestra, pero no despreciable), e identificó como predictores independientes la insuficiencia mitral severa previa y la regurgitación periprotésica residual significativa.<sup>171</sup>

Hay algunas consideraciones importantes que pueden arrojar luz sobre este punto. En primer lugar, el 20% de nuestros pacientes se encontraban en clase I de la NYHA cuando se indicó la TAVI, por lo que era imposible que experimentasen mejoría alguna. En estos pacientes la intervención se indicó por motivos varios, como angina, síncope, disfunción ventricular o la necesidad de una intervención quirúrgica mayor por una neoplasia o alguna otra enfermedad relevante. En segundo lugar, nuestra muestra se compone únicamente de pacientes sometidos a TAVI, sin grupo control de pacientes tratados médicamente. Es más que razonable asumir que uno de los propósitos de la TAVI, aparte de mejorar la clase funcional actual del paciente, es evitar el deterioro progresivo. Por tanto, en nuestros pacientes probablemente sí estemos deteniendo o ralentizando el deterioro funcional futuro al hacer la intervención, independientemente de que el paciente no pueda percibir este fenómeno. Así parecen confirmarlo los resultados del ensayo PARTNER B, en el que los

pacientes tratados médicamente presentaron una evolución de la clase funcional claramente peor que los tratados con TAVI.<sup>30</sup>

Por otra parte, el hacer el análisis exclusivamente sobre los pacientes vivos, como lo hacen los pocos estudios que dan este tipo de resultados, en realidad sobreestima el beneficio de la TAVI, ya que no tiene en cuenta el hecho de que un 20% de los pacientes aproximadamente está muerto al cabo de un año en la mayoría de las series.

La falta de mejoría en la clase funcional en algunos pacientes también podría estar causada por la persistencia de comorbilidades intratables que también producen disnea, como el EPOC severo, la insuficiencia mitral y la hipertensión pulmonar. Esto estaría reflejando en realidad una selección de pacientes mejorable, más que una ineffectividad de la TAVI para el tratamiento de la estenosis aórtica.

Por último, la clasificación NYHA es un instrumento poco fino para una valoración comparativa del estado funcional de un paciente, y solo valora un parámetro (la disnea), cuando en el bienestar del paciente pueden influir muchos otros, como la angina, el síncope, el haber podido tratarse de una enfermedad grave concomitante o haber ganado en autonomía personal para las actividades diarias. Por ello, es probable que otras mediciones sean más apropiadas para valorar la mejoría funcional de estos pacientes, entre ellas el test de 6 minutos, o los cuestionarios de calidad de vida.

Por este mismo motivo, la tasa de futilidad a los 6 meses del 25% debe considerarse con precaución, ya que la clase funcional NYHA está incluida en la definición. Probablemente sería más útil hacer la valoración funcional para la definición de futilidad en función de la mejoría en el test de los 6 minutos. En cualquier caso, parece importante hacer notar el alto riesgo de futilidad que conlleva el diagnóstico previo de EPOC. Hemos descrito previamente, al igual que otros grupos, los malos resultados que se obtienen tanto en términos de mortalidad como de beneficio sintomático en estos pacientes.<sup>75, 172, 173</sup> Los resultados aquí presentados

refuerzan nuestra impresión de que es importante una valoración adecuada de los pacientes con EPOC, y una información detallada al paciente sobre los beneficios que puede esperar del procedimiento de TAVI, antes de indicar la intervención.

## 6.2 Carga vascular en los pacientes con estenosis aórtica remitidos a TAVI

### 6.2.1 Carga vascular antes del procedimiento

Más de tres cuartas partes de los pacientes de nuestra serie tenían diagnóstico de hipertensión arterial previo al procedimiento. Esta prevalencia es similar a la encontrada en otras series publicadas de TAVI,<sup>31, 68, 69, 116</sup> y no difiere mucho de las tasas encontradas habitualmente en una población de 80 años.<sup>109, 110</sup> Casi el 40% de los pacientes hipertensos tenían la presión arterial descontrolada en el momento de la intervención. Esto concuerda con hallazgos previos en grandes series poblacionales donde se ha visto que aproximadamente la mitad de las personas hipertensas tienen la presión mal controlada.<sup>110</sup> Con todo, llama la atención este alto porcentaje de pacientes descontrolados, siendo una población muy seleccionada, en estrecho seguimiento clínico por especialistas en cardiología; es posible que influya una cierta tendencia a tratar con precaución a este tipo de pacientes, por el miedo a que la medicación vasodilatadora precipite un síncope o un bajo gasto cardiaco. Como apunta Lindman en un importante editorial,<sup>174</sup> este concepto está anticuado, como lo demuestra la alta proporción de pacientes con estenosis aórtica severa que toman vasodilatadores sin presentar efectos secundarios. Jiménez Candil et al mostraron en un ensayo de retirada de medicación que los IECA mejoran el control de la presión arterial y aumentan el volumen latido en pacientes con estenosis aórtica, y todo ello sin un exceso de síntomas o efectos adversos.<sup>175</sup> Por tanto, y como también recomiendan Eleid y Lindman<sup>123, 174, 176</sup> la hipertensión arterial descontrolada debe tratarse en los pacientes con estenosis aórtica, e incluso ello puede considerarse un requisito fundamental antes de decidir la intervención en algunos grupos, como los pacientes con bajo gradiente.

Las cifras de complianza arterial sistémica encontradas en nuestros pacientes son menores que las halladas en otros estudios en poblaciones de similar edad sin estenosis aórtica. Así, un estudio que valoró la influencia de la complianza reducida

sobre la capacidad de ejercicio en ancianos<sup>177</sup> encontró cifras en torno a 1,5 ml/mmHg, un 25% superiores a las encontradas en nuestros pacientes. Además, en nuestro estudio la complianza basal disminuye un 25% inmediatamente después del procedimiento, y hasta un 33% al año del mismo. Es importante señalar que en este estudio realizado en ancianos sanos la complianza sistémica correlacionó fuertemente con la capacidad de ejercicio, lo que permite comprender cómo la baja complianza arterial de nuestros pacientes puede influir en la clase funcional en el seguimiento.

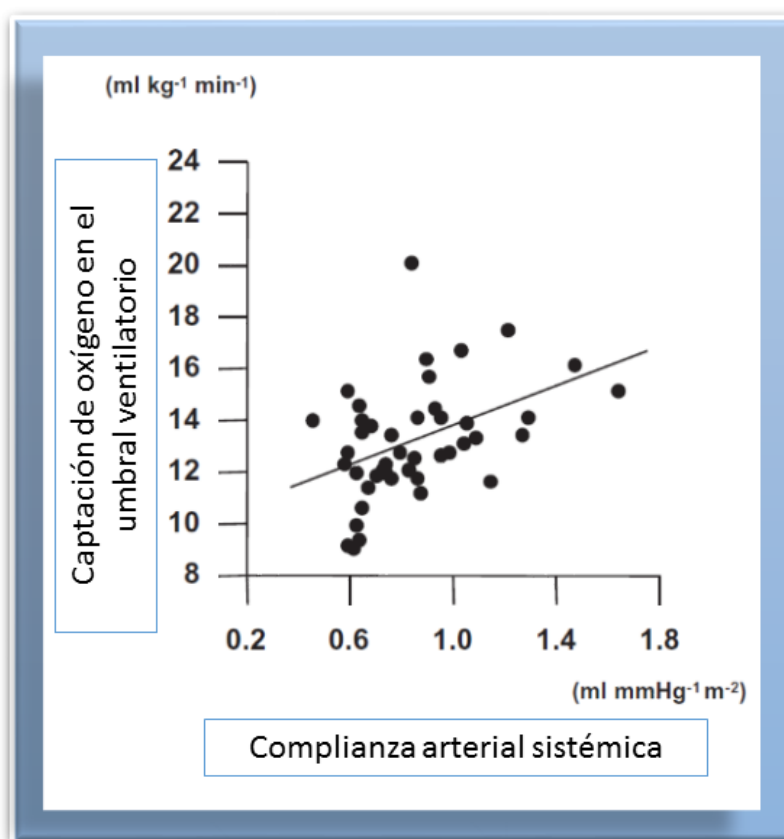


FIGURA 35. RELACIÓN ENTRE LA COMPLIANZA ARTERIAL SISTÉMICA Y LA CAPTACIÓN DE OXÍGENO EN ANCIANOS. Figura tomada de Otsuki et al.<sup>177</sup> Nótese que en este estudio la complianza se ha expresado corregida por superficie corporal. Hemos tenido esto en cuenta al comparar estas cifras con las de nuestros pacientes.

Nuestros hallazgos coinciden con estudios previos, que ya habían mostrado que los pacientes con estenosis aórtica tienen en situación basal índices estacionarios y pulsátiles de carga vascular elevados.<sup>114, 178</sup> Así, Briand et al encontraron unas

resistencias sistémicas medidas de forma no invasiva entre 1400 y 1800 dyn · s · cm<sup>-5</sup>, muy similares a las que hemos encontrado nosotros en nuestros pacientes al medirlas con los mismos métodos. Cabe reseñar, no obstante, que en el reducido grupo de 23 pacientes en que se midió la hemodinámica de forma invasiva, las cifras encontradas fueron menores.

De modo similar, la complianza arterial sistémica que hemos encontrado en nuestros pacientes se aproxima a la encontrada previamente en distintos estudios,<sup>114, 179</sup> en este caso, además, la concordancia entre las mediciones no invasivas y las invasivas en nuestros pacientes es muy buena, como se puede apreciar en las tablas de resultados de los dos estudios descritos aquí. Como apunta Briand, los pacientes con la complianza arterial más reducida a menudo presentan cifras de presión arterial normales, debido a un mayor grado de disfunción ventricular y a un volumen latido menor, dando la falsa impresión de tener una hemodinámica vascular normal, cuando en realidad es muy patológica. La complianza arterial sistémica reducida en los pacientes con estenosis aórtica severa se ha relacionado con mayor prevalencia de disfunción ventricular y de síntomas de insuficiencia cardíaca.<sup>179-181</sup>

Al igual que sucede con la complianza y la resistencia, la impedancia valvuloarterial, que engloba el impacto del compartimento vascular y la obstrucción valvular, se encontraba en nuestros pacientes en niveles altos, similares a los descritos previamente,<sup>179, 180, 182</sup> aunque la media de nuestros pacientes los sitúa en zona más alta del espectro descrito, y por tanto también en la de más riesgo de sufrir mala evolución.<sup>182</sup>

Pocos estudios han abordado la carga vascular en la estenosis aórtica desde el modelo oscilatorio. Laskey analizó la hemodinámica vascular en 18 pacientes con estenosis aórtica, comparándolos con un grupo de sujetos sanos, y encontró índices estacionarios (resistencia) y pulsátiles (complianza, impedancia característica) significativamente más altos en los pacientes con estenosis aórtica. En este estudio se valoraron además las respuestas al ejercicio, comprobándose que el componente estacionario de la postcarga disminuye con el ejercicio en los pacientes con estenosis

aórtica, si bien menos que en los sujetos sanos, mientras que las medidas pulsátiles no se modifican. Nosotros hemos encontrado parámetros pulsátiles parecidos a los que encontró Laskey –aunque la impedancia característica es mayor en nuestros pacientes, y a los que presentan poblaciones de pacientes hipertensos de edad similar.<sup>183</sup> Por otra parte, al analizar la hemodinámica vascular antes y después de la TAVI hemos demostrado que la estenosis valvular afecta a las medidas de carga vascular, por lo que estas mediciones deben tomarse con precaución en presencia de estenosis aórtica.

El análisis mediante WIA mostró que las ondas de compresión anterógradas están amortiguadas en situación basal por la obstrucción valvular, lo que provoca también unas ondas reflejadas anormalmente bajas en comparación con las encontradas previamente.<sup>184</sup> Esta situación se revierte inmediatamente tras la desobstrucción valvular, y tiene como resultado un aumento en la intensidad de ondas en el post-procedimiento, que expresa una carga vascular aumentada. Así, la estenosis aórtica, al amortiguar la transmisión de la onda de compresión anterógrada podría estar enmascarando una carga vascular alta, lo que explicaría la aparente paradoja, descrita por Briand, de que los pacientes con mayor rigidez aórtica presenten a menudo cifras de presión arterial normales.

### 6.2.2 Carga vascular tras el procedimiento

Inmediatamente después de implantar la prótesis, la presión arterial aumentó en dos tercios de nuestros pacientes, y en un tercio cumplió los criterios que establecimos de respuesta hipertensiva aguda. Esto limitó, al menos de forma aguda, los beneficios hemodinámicos de la desobstrucción valvular en gran medida. De forma similar, observamos aumentos notables en los parámetros estacionarios y pulsátiles de carga vascular, acompañados de una disminución en el volumen latido. Esto expresa un comportamiento rígido del árbol vascular que se pone de manifiesto cuando, al eliminar la obstrucción valvular, se produce una eyección más rápida en la protosístole, que a su vez se manifiesta en ondas reflejadas más precoces y de mayor amplitud, y en una presión de reservorio también mayor. A su vez, las ondas reflejadas y la presión de reservorio limitan el volumen total de eyección, explicando su disminución tras el procedimiento.

Este fenómeno de aumento de la carga vascular tras la desobstrucción ya se había descrito años atrás en pacientes sometidos a valvuloplastia con balón.<sup>185</sup> Shim estudió a 18 pacientes con estenosis aórtica severa que se sometieron a valvuloplastia aórtica con balón, y utilizó el análisis en dominio de frecuencias. Encontró un aumento en la presión arterial, las resistencias arteriales periféricas y la impedancia característica, de forma similar a lo que nosotros hemos visto. Así, nuestro estudio y el de Shim aportan una confirmación empírica de los conceptos de competitividad y complementariedad descritos por Pasipoularides. Según esta teoría, los componentes valvular y vascular de la carga del ventrículo izquierdo presentan un comportamiento aditivo y complementario, es decir, al disminuir uno aumenta el otro inmediatamente.<sup>186</sup>

Recientemente, otro estudio realizado en el contexto de la valoración diagnóstica invasiva de la estenosis aórtica ha proporcionado más evidencias de la interdependencia entre los componentes de la carga ventricular. El grupo de la Clínica



Mayo<sup>176</sup> estudió de forma invasiva pacientes con estenosis aórtica sintomática de bajo gradiente e hipertensión arterial concomitante, y registró la respuesta hemodinámica al nitroprusiato intravenoso. Comprobaron un aumento en el gradiente medio acompañando a la disminución en la presión aórtica y un aumento en el volumen latido y el área valvular aórtica. Usando el modelo contrario, dos grupos han demostrado que la vasoconstricción inducida por fenilefrina intravenosa aumenta la carga vascular y provoca una disminución complementaria del gradiente transvalvular aórtico.<sup>121, 122</sup>

Probablemente el aumento de presión que experimentan los pacientes tras el procedimiento es multifactorial, explicable por una combinación de tres factores al menos: el aumento de las resistencias periféricas, el aumento de la reflexión de ondas y el desplazamiento en la curva presión/volumen de los componentes elásticos del sistema vascular.

En cuanto a la resistencia periférica, tanto en el estudio invasivo como en el no invasivo hemos encontrado un aumento importante de la misma tras el procedimiento, que está en consonancia con lo visto previamente. Esto explica en cierta medida el aumento de la presión arterial, pero no explica por qué unos pacientes tienen respuesta hipertensiva y otros no, ya que no encontramos diferencias en las resistencias post-procedimiento entre los dos grupos, ni tampoco en el cambio de resistencias, que fue de similar magnitud.

La reflexión de ondas tras el procedimiento aumenta debido al aumento en el flujo protosistólico —que se manifiesta en un aumento de la onda de compresión anterógrada en el WIA— y al aumento de la velocidad de onda, que hace que la reflexión alcance la raíz aórtica en un punto más precoz de la sístole y produzca una mayor presión aumentada. Esto a su vez está relacionado con una menor complianza arterial, ya que, como se ha explicado, la velocidad de onda está en relación con la complianza arterial.

La complianza arterial disminuye debido al desplazamiento en la curva de presión/volumen que la describe tras el procedimiento. Dado que la relación entre presión y volumen no es lineal, sino exponencial, al lograrse una eyección ventricular más efectiva el sistema arterial se encuentra más distendido, presentando por tanto menor complianza. Esto aumenta la postcarga del ventrículo izquierdo, y se manifiesta en un aumento de la impedancia característica.

En nuestro estudio, los pacientes que presentaron respuesta hipertensiva aguda en el procedimiento partían de unas presiones arteriales más bajas, y experimentaron menor beneficio en términos de presión del ventrículo izquierdo. Es interesante que Shim hiciese también esta distinción entre respuesta hipertensiva y ausencia de ella, porque encontró el mismo patrón de pacientes, y además demostró que la diferencia entre ambos grupos residía en la impedancia característica: mientras que los dos experimentaron un aumento de resistencias vasculares periféricas en torno al 24%, solo los pacientes con respuesta hipertensiva presentaron un aumento en la impedancia característica, que fue del 25%.

Esto explicaría por qué en nuestra muestra completa de pacientes, estudiados de forma no invasiva, los pacientes con respuesta hipertensiva pueden tener un aumento de presión aórtica y de presión de pulso mucho mayor que los otros, a pesar de un incremento similar en las resistencias periféricas y un volumen latido igual al de los demás. También tiene importantes implicaciones prácticas, puesto que la impedancia característica es un componente de la postcarga sobre el que no se puede actuar en cierta medida: como se ha explicado en la introducción, representa la carga vascular que soportaría el ventrículo en ausencia de ondas reflejadas. Así, con medicación vasodilatadora se pueden disminuir las resistencias y minimizar la reflexión de ondas, pero queda un componente de la carga, la impedancia característica, que no se puede disminuir más allá de un cierto punto –aunque la complianza arterial, que es uno de los componentes de la impedancia característica, puede estar afectada por la vasoconstricción arteriolar,<sup>105</sup> lo que daría un cierto margen de tratamiento de este componente de la carga. La implicación clínica es que este fenómeno de respuesta

hipertensiva podría estar identificando a una población de alto riesgo vascular sobre la que la TAVI y la medicación vasodilatadora van a tener un efecto limitado.

La presión arterial se mantuvo elevada durante el ingreso en la mayoría de pacientes, requiriendo un aumento de medicación antihipertensiva, y estabilizándose en el valor original a partir del quinto día. Esto parece indicar una situación hemodinámica persistente, y no un fenómeno agudo transitorio.

El hallazgo en nuestro estudio de una mayor onda compresiva anterógrada en los pacientes que tuvieron respuesta hipertensiva aguda es novedoso, y sugiere que, al menos en parte, el fenómeno podría explicarse por una eyección ventricular precoz más rápida, cuyo efecto sobre la presión se ve reforzado por un aumento en la reflexión de ondas en un sistema arterial con reducida complianza.

Por otra parte, junto con una presión aórtica basal más baja, el único predictor clínico de respuesta hipertensiva aguda fue el uso de una prótesis mayor en relación con el diámetro aórtico. Aunque la prótesis siempre se selecciona de acuerdo con el diámetro anular aórtico, medido normalmente por TAC, el rango de tamaño de dispositivos disponibles y las diferentes morfologías de la raíz aórtica de los pacientes hacen que necesariamente la relación entre el diámetro del dispositivo y el de la raíz aórtica varíen de un paciente a otro. El hecho de que un mayor cociente prótesis/aorta predisponga a presentar una reacción hipertensiva podría estar en relación con una distensión de la raíz aórtica tras la intervención. La raíz aórtica, que es responsable de gran parte de la complianza arterial total, al estar más distendida en estos pacientes presentaría una menor complianza, explicando la respuesta hipertensiva. Estos hallazgos precisan confirmación en series distintas, con comparación entre distintos tipos de prótesis.

### 6.2.3 Carga vascular en el seguimiento. Impacto sobre el ventrículo izquierdo.

De forma similar a lo que ocurre antes del procedimiento, en el seguimiento más de la mitad de los pacientes presentaron hipertensión arterial descontrolada, y en muchos casos se decidió aumentar la medicación antihipertensiva, aunque a juzgar por el mal control obtenido, probablemente se hizo en menos casos de los necesarios. Un estudio realizado en pacientes intervenidos quirúrgicamente de estenosis aórtica ha mostrado que el mero diagnóstico concurrente de hipertensión predice una menor regresión de la masa ventricular izquierda.<sup>125</sup> En la misma línea, dos estudios de Imanaka hechos con pacientes quirúrgicos han mostrado que el control postoperatorio de la hipertensión es un fuerte predictor de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.<sup>187, 188</sup> Un estudio reciente hecho en pacientes con TAVI confirma estos resultados, con una menor regresión de la hipertrofia en los pacientes que se dieron de alta con mal control de la presión arterial.<sup>127</sup>

En el presente trabajo, también nosotros observamos que los pacientes con hipertensión arterial mal controlada tienen una menor regresión de masa al año del procedimiento; el punto de corte discriminatorio mejor a los 6 meses fue 145 mmHg, y por encima de él los pacientes no presentaron ninguna regresión de la hipertrofia ventricular. Además, los pacientes que se fueron de alta con la presión arterial descontrolada, no solo no tuvieron regresión de la masa ventricular, sino que presentaron aumento de la misma. Esto puede haber tenido un impacto en los resultados clínicos del procedimiento, ya que, como han demostrado distintos estudios, la falta de regresión de la hipertrofia ventricular es un predictor de mala evolución clínica tras la intervención quirúrgica<sup>189, 190</sup> o la TAVI.<sup>191</sup>

Además de sobre la regresión de la masa ventricular, observamos que el buen control de la presión arterial en el seguimiento a 6 meses tiene un impacto (limitado pero significativo estadísticamente) sobre las dimensiones del ventrículo izquierdo, lo

que podría estar reflejando una menor presión telediastólica, o un mejor remodelado a largo plazo.

#### 6.2.4 Implicaciones en el pronóstico clínico.

En los últimos años un creciente número de estudios ha aportado evidencias de la importancia del concepto de la doble carga en el pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica severa, antes<sup>114, 179, 192</sup> y después de la intervención.<sup>193</sup> El tener una carga vascular aumentada, expresada por hipertensión arterial o por parámetros pulsátiles, como la complianza, predispone a una peor evolución del remodelado ventricular y de los síntomas y eventos adversos del paciente.

La impedancia valvuloarterial es una medida diseñada para englobar la carga vascular y la valvular, dando así una estimación de la postcarga total en estos pacientes. En un estudio realizado en más de 500 pacientes con estenosis aórtica moderada o severa, la impedancia valvuloarterial fue un predictor independiente de mortalidad a largo plazo.<sup>182</sup> Otro estudio valoró el impacto de la TAVI sobre la impedancia valvuloarterial, y el de esta última sobre el pronóstico de los pacientes tras la intervención.<sup>194</sup> En este estudio se encontró que la impedancia valvuloarterial disminuía de forma aguda tras el procedimiento, mientras que la complianza arterial y las resistencias arteriales sistémicas se mantenían sin cambios; la impedancia valvuloarterial en el post-procedimiento fue un predictor de mortalidad a largo plazo. Los resultados de este estudio están en contradicción con lo que hemos encontrado en nuestros pacientes, en los que la impedancia valvuloarterial se mantiene sin reducciones tras el procedimiento, mientras que aumentan las resistencias y disminuye la complianza. Esto parece reflejar que nuestros pacientes tienen una carga vascular mayor que la descrita en el estudio mencionado; además, en nuestros pacientes la impedancia valvuloarterial tras el procedimiento no fue un predictor independiente del pronóstico a largo plazo. Es importante subrayar que las cargas que generan el sistema vascular y la obstrucción valvular se producen por mecanismos distintos, por lo que la simple adición de las dos probablemente no da una caracterización exacta de la carga total.

Dos estudios han valorado el significado pronóstico de la hipertensión después de la TAVI, encontrando resultados en apariencia contradictorios.<sup>126, 127</sup> Sin embargo, las diferencias en el diseño pueden explicar los resultados discordantes entre estos dos estudios, que en realidad han valorado dos problemas distintos.

En el primero de estos estudios,<sup>126</sup> Perlman et al valoraron el significado fisiológico y pronóstico de la reacción hipertensiva en los primeros días del periodo post-procedimiento. Como criterios de clasificación, establecieron la aparición de presión arterial superior a 140/90 en las primeras 48 horas, no presente previamente; la necesidad de doblar la dosis de una medicación antihipertensiva; o la necesidad de introducir una nueva medicación para controlar la presión arterial. De acuerdo con este estudio, los pacientes que presentaron reacción hipertensiva tuvieron un mayor gasto cardiaco que los que no, y presentaron una menor probabilidad de eventos adversos en el seguimiento, según un objetivo combinado que incluyó múltiples variables. La interpretación de los autores de este trabajo es que el aumento de presión arterial está causado por un mayor volumen latido, y que esto refleja una respuesta más favorable al procedimiento.

El segundo estudio<sup>127</sup> valoró el impacto del control de la presión arterial en el momento del alta sobre el pronóstico a largo plazo y la evolución del remodelado ventricular. En lugar de las primeras 48 horas, los autores de este estudio eligieron los tres últimos días del ingreso, y clasificaron al paciente como mal controlado si la media de las últimas tomas de presión estaba por encima de 140 mmHg. En este estudio, la PA mal controlada al alta fue un predictor de mal pronóstico tanto desde el punto de vista de la regresión de la masa como desde el de la probabilidad de eventos adversos.

En nuestro estudio hemos definido dos variables distintas, que hemos llamado respuesta hipertensiva aguda y respuesta hipertensiva subaguda. La primera hace referencia únicamente a la respuesta de la presión arterial medida de forma invasiva durante el procedimiento, inmediatamente después de la TAVI; la segunda es similar a la establecida por Perlman en las primeras 48 horas. Creemos que puede ser más útil la primera medida por las siguientes razones: en primer lugar, la medición es más

precisa, al hacerse de forma invasiva y directamente en la aorta; en segundo lugar, al ser prácticamente inmediata a la desobstrucción arterial, probablemente puede capturar mejor el efecto que la desobstrucción tiene sobre el compartimento vascular; por último, permite una valoración menos interferida de la respuesta hemodinámica, ya que en los primeros días post-intervención es inevitable que se utilicen fármacos vasoactivos y diuréticos, o que los pacientes presenten complicaciones hemorrágicas o infecciosas, todo lo cual puede afectar a la presión arterial y al gasto cardiaco.

No hemos encontrado que nuestros pacientes con reacción hipertensiva aguda o subaguda presenten un mayor volumen latido post-intervención, ni un mayor incremento del mismo. De hecho, en el conjunto de nuestra serie se produjo una depresión significativa del volumen latido y de gasto cardiaco tras la TAVI, sin diferencias entre los distintos grupos. Los pacientes que tuvieron una reacción hipertensiva aguda presentaban cifras de presión arterial basal más bajas. La reacción hipertensiva aguda se acompañó de un aumento en la presión de pulso importante, significativamente distinto al del resto de pacientes. Estos pacientes, aparte de no mejorar su gasto cardiaco, tuvieron un mayor diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo al año del procedimiento, y una mayor tasa de eventos adversos en el seguimiento.

Debido a que la inmensa mayoría de las muertes en los primeros treinta días son directamente atribuibles a una complicación del procedimiento, hemos creído más útil valorar los eventos adversos exclusivamente a partir del alta hospitalaria, eliminando así el factor confusor de las complicaciones agudas. Esto no se hizo en el artículo de Perlman, lo que puede haber hecho que muchos pacientes incluidos en el grupo “no hipertensión” en realidad fueran pacientes inestables debido a distintas complicaciones, y que presentasen mala evolución precoz por este motivo. Así parecen indicarlo las curvas de supervivencia, donde el grupo sin reacción hipertensiva tiene una tasa muy alta de eventos precoces, y posteriormente una curva paralela a la del otro grupo. En nuestros pacientes, sin embargo, usando el criterio de respuesta aguda, las curvas de eventos se cruzan tras los primeros días y siguen separándose posteriormente a lo largo del seguimiento (**FIGURA 36**). Creemos que esto proporciona



evidencia de que la respuesta hipertensiva aguda en el procedimiento identifica un grupo de pacientes con un compartimento vascular patológico que les confiere un riesgo intrínseco alto a largo plazo.

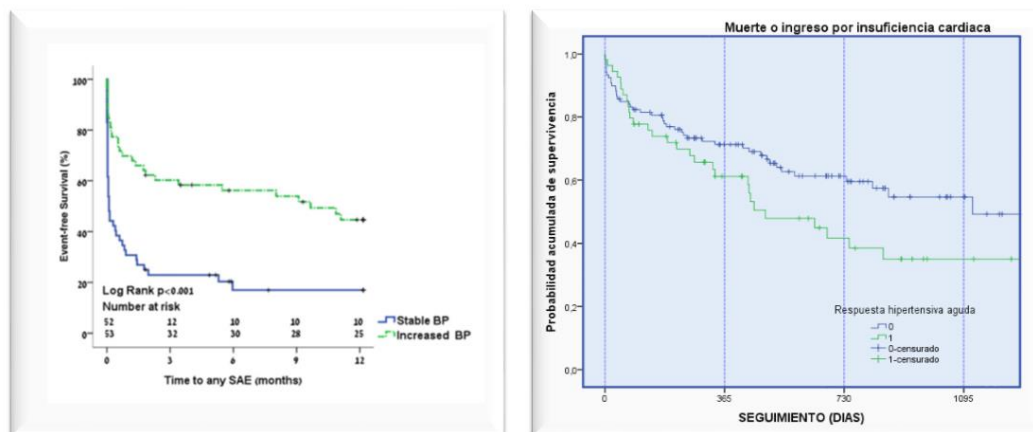


FIGURA 36. CURVAS DE KAPLAN MEIER PARA LOS EVENTOS COMBINADOS EN EL ESTUDIO DE PERLMAN126 Y EN NUESTROS PACIENTES.

Respecto al impacto de la hipertensión descontrolada en el momento del alta y en el seguimiento, nuestros datos confirman la observación de Reinhaller<sup>127</sup> de que constituye un determinante de la regresión de la masa ventricular izquierda. Aunque no hemos podido encontrar una relación con la clase funcional, esto puede deberse a la poca discriminación que proporciona la escala NYHA. En el estudio de Reinhaller se utilizó el test de los 6 minutos, encontrándose diferencias significativas a favor del grupo de presión arterial controlada, y una fuerte correlación negativa entre las cifras de presión arterial sistólica y el incremento en la distancia recorrida en el test de 6 minutos.

Estos hallazgos no deberían sorprender, ya que la hipertensión arterial es un conocido factor de morbilidad en ancianos.<sup>195-197</sup> Al impedir la regresión de la hipertrofia ventricular tras la sustitución valvular,<sup>125, 187, 188</sup> la hipertensión arterial puede limitar la capacidad funcional y aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca. Estudios previos realizados en pacientes quirúrgicos ya habían mostrado hace años

que la hipertensión en el postoperatorio de estenosis aórtica es un factor de mal pronóstico, que implica un riesgo aumentado de degeneración de la bioprótesis.<sup>128, 129</sup>

Un factor específico que podría explicar el efecto deletéreo de la respuesta hipertensiva aguda es el incremento de la pulsatilidad. En nuestro estudio, los pacientes que experimentaron una respuesta hipertensiva aguda presentaron un aumento importante de la presión de pulso, lo que es comprensible si en el proceso están implicados una disminución de la complianza y un incremento en la reflexión de ondas. Este aumento de la presión de pulso puede haber sido un condicionante fundamental de la morbimortalidad, actuando sobre órganos especialmente sensibles a la circulación pulsátil, como el cerebro y el riñón. La circulación cerebral y renal se caracteriza por un estado mayor de vasodilatación que la del resto de tejidos, lo que ayuda a mantener un alto flujo en estos órganos, pero también somete su microcirculación a un alto grado de pulsatilidad.<sup>198</sup> Por este motivo, la rigidez vascular, con su consiguiente aumento de pulsatilidad, se relaciona con el daño en la circulación cerebral y renal, como lo evidencian diversos estudios<sup>199, 200</sup> En nuestros pacientes hemos demostrado una complianza reducida y una alta impedancia de entrada, todo lo cual predispone a una mayor pulsatilidad; además, los pacientes con respuesta hipertensiva aguda presentaron un incremento en la presión de pulso, lo que puede explicar en parte el impacto pronóstico negativo observado. Los vasodilatadores periféricos, como los IECA, al reducir la reflexión de ondas y la presión de pulso, tienen un efecto protector sobre la vasodilatación cerebral y renal.<sup>198, 201</sup>

En conclusión, los resultados de nuestro estudio sugieren que la respuesta hipertensiva aguda tras la TAVI está causada por un incremento en los componentes pulsátiles de la postcarga, y expresa un estado de la circulación arterial patológico. No se acompaña de una mejoría en el gasto cardíaco, y comporta un peor pronóstico a largo plazo. Del mismo modo, y en consonancia con lo previamente publicado, el mal control de la presión arterial al alta y en el seguimiento es un factor de mal pronóstico para la regresión de la hipertrofia, y probablemente también para la incidencia de eventos adversos.



### 6.3 Aplicación clínica.

Los resultados de los estudios aquí expuestos proporcionan evidencia adicional del concepto de la doble carga ventricular, y del fenómeno de interdependencia de las cargas valvular y vascular. En la práctica clínica, esto debe alertar al médico sobre la importancia de conocer las cifras de presión arterial en el momento de valorar a un paciente con estenosis aórtica, bien desde el punto de vista clínico, ecocardiográfico o invasivo. Esto puede ser de crucial importancia en algunos subgrupos de pacientes, como aquellos con estenosis aórtica de bajo gradiente e hipertensión arterial descontrolada. En estos pacientes no se debe tomar una decisión de intervención sin antes controlar la presión arterial y repetir la evaluación clínica y ecocardiográfica.

La hipertensión arterial no solo no es rara, sino que es la norma en los pacientes ancianos con estenosis aórtica severa. Una proporción alta de estos pacientes tienen mal control de la presión arterial, y en el momento actual no hay una justificación científica para negarles medicación antihipertensiva para conseguir un control óptimo.

El clínico debe ser consciente del problema de la postcarga vascular en el momento de la TAVI y en el manejo posterior, y tomar las medidas necesarias para controlarla dentro de lo posible. Ya se ha explicado que hay una parte de la carga que no se puede reducir, por estar constituida por características intrínsecas e inalterables del árbol vascular. Pero el aumento patológico de la presión arterial y de las resistencias periféricas sí puede tratarse en cierta medida. Los pacientes sometidos a una TAVI deberían recibir el alta con la presión perfectamente controlada, ya que, como se ha expuesto aquí, lo contrario predispone a un remodelado desfavorable del ventrículo izquierdo.

Es preciso incorporar a nuestra práctica clínica instrumentos de valoración del bienestar de los pacientes más modernos y discriminatorios que los que hemos utilizado hasta ahora; ello nos permitirá seleccionar y seguir mejor a los pacientes y obtener una información más fiable y exhaustiva de nuestros datos.

Por último, debemos seguir esforzándonos en mejorar nuestros resultados clínicos, que son comparables a los publicados en estudios contemporáneos, pero que deben ser excelentes si queremos ofrecer la técnica a pacientes jóvenes o de bajo riesgo quirúrgico. Para ello debemos apoyarnos en una meticulosa selección de pacientes, una toma de decisiones basada en equipos multidisciplinares, una técnica cuidadosa volcada en la seguridad y el bienestar del paciente, y un seguimiento estrecho tras el procedimiento que nos permita conocer de primera mano nuestros resultados y modular nuestra práctica en función de los mismos.

## 6.4 Limitaciones

El estudio se limita a pacientes en los que se ha hecho el procedimiento por vía femoral. Por ello, la prevalencia de enfermedad vascular periférica puede ser más baja de la realmente encontrada en el conjunto de pacientes con estenosis aórtica. No se han incluido pacientes quirúrgicos ni tratados por vía transapical porque pensamos que la interferencia fisiológica producida por la anestesia general limitaría la validez de los resultados.

El gasto cardiaco en el estudio fisiológico se midió de forma basal con termodilución, pero en el estudio post-TAVI se estimó a partir del Doppler intravascular, lo que puede haber introducido alguna imprecisión. Elegimos este diseño porque era importante no interferir con el marcapasos transitorio tras la TAVI, ya que algunos pacientes pueden presentar bloqueo auriculoventricular avanzado.

El diseño del estudio clínico es parcialmente retrospectivo, con las limitaciones que ello impone sobre la exhaustividad de los datos que se pueden recoger. Se hizo el máximo esfuerzo por recoger todas las variables a partir de las historias clínicas electrónicas y físicas, y se hizo seguimiento clínico de todos los pacientes, con las excepciones de pacientes de otra comunidad o seguidos en otro hospital y que no quisieron continuar en nuestra consulta. En estos casos se consultaron los archivos digitales disponibles y se contactó con los pacientes de forma telefónica.

La medición del volumen latido en el estudio clínico se ha obtenido a partir del registro de Doppler pulsado en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, y del diámetro de este último. Esto está sujeto a las habituales imprecisiones en la estimación del diámetro, especialmente en pacientes con mala ventana acústica.

La presión arterial simultánea al ecocardiograma no se registró en todos los pacientes. En los casos en que no fue así, se utilizó la presión arterial más próxima en el tiempo que constaba en la historia clínica.

La valoración de la mejoría clínica se basó en las herramientas utilizadas en la clínica habitual. Esto tiene la ventaja de representar la práctica de la inmensa mayoría de los centros, pero puede haber limitado nuestra capacidad discriminativa en términos de beneficio clínico para el paciente. El uso de escalas de calidad de vida y capacidad funcional cuantitativas puede mejorar la información obtenida en el futuro.

## 6.5 Perspectiva científica

El presente estudio permite aclarar algunos aspectos fisiopatológicos y clínicos relacionados con la carga ventricular en la estenosis aórtica y la TAVI. También tiene limitaciones derivadas de su diseño y del tamaño muestral, que se han expuesto anteriormente. De la combinación de estas respuestas y estas limitaciones, surgen nuevas preguntas que es preciso abordar en el futuro.

Aunque hemos demostrado que la aparición aguda de una reacción hipertensiva tras el procedimiento es un factor de mal pronóstico, queda por determinar en qué medida y por qué métodos se puede modificar este factor. Entre otras cosas, no hemos investigado a fondo la influencia de los diferentes fármacos antihipertensivos en el impacto pronóstico de la respuesta hipertensiva aguda. Esto podría ser objeto de un estudio observacional de mayor tamaño, o incluso de un ensayo en el futuro.

Hemos encontrado dos predictores de respuesta hipertensiva aguda, que son la presión arterial baja y el tamaño de la prótesis en relación con el de la raíz aórtica. Queda por confirmar la relevancia de este hallazgo en series más amplias y probablemente multicéntricas, en las que deberíamos intentar encontrar otros predictores de la respuesta hipertensiva. En particular, debe investigarse la relación de la respuesta hipertensiva aguda con la enfermedad vascular: enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular y calcificación aórtica. En este sentido, los estudios de imagen con cuantificación del calcio vascular podrían aportar mayor capacidad discriminadora.

Por último, es preciso incorporar a nuestra práctica clínica y científica instrumentos sensibles y cuantitativos de la calidad de vida y la clase funcional de los pacientes sometidos a cualquier intervención terapéutica.





## 7 CONCLUSIONES

Las conclusiones de esta Tesis Doctoral son las siguientes:

En primer lugar, los pacientes con estenosis aórtica presentan una carga vascular elevada en situación basal, como lo evidencian la presión arterial alta y los parámetros estacionarios y pulsátiles de carga vascular por encima de lo normal para poblaciones de esta edad.

En segundo lugar, la carga vascular elevada de estos pacientes presenta una interdependencia dinámica con la estenosis aórtica, de modo que se eleva todavía más al suprimir la obstrucción valvular. Así lo muestra el cambio en la presión arterial, las resistencias periféricas, la impedancia y la complianza entre antes y después de la intervención. Esto limita el beneficio funcional sobre la presión del ventrículo izquierdo, que se reduce tras la TAVI, pero en menor medida de lo esperado; lo que probablemente ilustre mejor esta situación es la ausencia de disminución significativa en la impedancia valvuloarterial –medida de la carga total del ventrículo—entre antes y después del procedimiento. Además, el volumen latido y el gasto cardiaco disminuyen de forma aguda tras la TAVI, y esta disminución persiste al año del procedimiento.

La carga vascular aumentada se expresa en un tercio de los pacientes en la forma de una respuesta hipertensiva aguda a la desobstrucción valvular. Los pacientes que presentan esta reacción tienen un riesgo aumentado de muerte y reingreso por insuficiencia cardiaca en el seguimiento a largo plazo, lo que probablemente sea la

expresión de un sistema arterial más patológico, un menor alivio de la carga ventricular y un daño de órganos diana debido a una mayor pulsatilidad.

Tres cuartas partes de los pacientes candidatos a TAVI son hipertensos, y aproximadamente la mitad del total están mal controlados antes y después del procedimiento. El mal control de la presión arterial tiene un impacto negativo en los resultados de la TAVI, como lo evidencia la falta de regresión de la hipertrofia ventricular en estos pacientes.

Por último, los resultados generales de nuestro programa de TAVI son buenos, con supervivencia y tasas de complicaciones equiparables a las encontradas en grandes registros nacionales de nuestro entorno, y con una tendencia favorable en el tiempo desde que comenzó el programa. Esto permite encarar con optimismo los retos de ofrecer la técnica a poblaciones de menor riesgo y edad, y de extender nuestra actividad a otros novedosos programas de intervención valvular y estructural cardíaca.

## 8 FINANCIACIÓN

La financiación para adquirir las guías de Doppler/presión para el estudio fisiológico provino de un proyecto financiado por el ISCIII en la convocatoria FIS 2009.

**ID. Proyecto:** PS09/02602.

**Título:** Interacción ventriculo-valvulo-vascular en la estenosis aórtica: implicaciones diagnósticas y fisiopatológicas.

**IP:** Dra. Raquel Yotti Álvarez.

**Investigadores colaboradores:** Enrique Gutiérrez Ibañez; Rafael Rubio; Gregorio Cuerpo;

Candelas Perez del Villar

**Dotación económica:** 63.767 Euros.

**Periodo de financiación:** 2009-2011.



## ANEXO. PROTOCOLO ASISTENCIAL DE IMPLANTE DE TAVI

### Descripción general

Se realiza punción de dos arterias femorales y una vena femoral; se realiza precierre de la arteria femoral por donde se va a introducir la válvula; se implanta un marcapasos provisional; se cruza la válvula aórtica y se realizan mediciones hemodinámicas y aortografías; se realiza valvuloplastia aórtica con balón y se implanta la válvula; se repiten las mediciones hemodinámicas y angiografía aórtica; se cierra el acceso arterial y se deja el marcapasos provisional.

### Requerimientos

#### *Personal*

2 cardiólogos como operadores; un médico encargado de la sedación y medicación adyuvante; una enfermera asistiendo al procedimiento; otra enfermera de campo; otra enfermera montando la válvula.

#### *Material necesario*

- Introdutores vasculares de 6F, 8F, 9F y los específicos del dispositivo (normalmente 18F).
- Guías J largas, guías rectas, guía de alto soporte.

- Catéteres: 2 pigtails de 5F o 6F; catéter AL1 y AL2 de 6F. Catéter de mamaria; catéteres guía de coronarias disponibles.
- Balón de valvuloplastia aórtica del tamaño del anillo (18-20-23-25 mm)
- Prótesis percutánea Corevalve del tamaño adecuado (23-26-29-31)
- Electrodo de marcapasos provisional. Generador de marcapasos provisional.
- Mosquitos, bisturí, sutura.
- Dispositivo de cierre percutáneo: habitualmente Prostar, puede considerarse 2 Perclose.

### *Medicación*

Heparina, midazolam, fentanilo, propofol, fenilefrina, adrenalina, cefazolina, oxígeno; medicación estándar en reanimación avanzada.

### *Otros*

- Desfibrilador, bolsa de ventilación, tubos traqueales, laringoscopio.
- Resto del material habitual en un cateterismo izquierdo (gasas, compresas, jeringas, inyectora de automática, suero fisiológico...).
- Disponibilidad inmediata de un aparato de ecocardiograma.

### **Descripción del procedimiento**

#### *Sedoanalgesia*

Como norma general se realiza sedación superficial con bolos de midazolam y fentanilo, manteniendo respiración espontánea y evitando la anestesia general salvo necesidad absoluta. Se monitoriza presión arterial, ECG y saturación de oxígeno durante todo el procedimiento. El médico encargado de esto se ocupa también de administrar la medicación adyuvante y del soporte hemodinámico. Previo al procedimiento se administran 300 mg de clopidogrel y 100 de aspirina; al comienzo del procedimiento se administran 2 g de cefazolina intravenosa; si el paciente es alérgico a betalactámicos se administra un gramo de vancomicina intravenosa.

### *Acceso vascular*

Tras revisar las angiografías realizadas previamente, se elige el acceso vascular principal, por donde se introducirá la válvula. Se realiza punción de arteria (6F) y vena (8F) del lado contrario. Por la vena se implanta un electrodo de marcapasos provisional en VD y se comprueba su función. Por la arteria se realiza una inyección contralateral de la arteria elegida para servir como referencia para la punción. A continuación, bajo guía radioscópica, se realiza la punción de la arteria principal y se inserta un introductor de 6F, manteniendo la guía J.

### *Pre-cierre de la arteria principal*

- Manteniendo la guía J en la aorta, se extrae el introductor de 6F de la arteria principal y se introduce sobre la guía el dispositivo de cierre Prostar (o en su defecto 2 Perclose), realizando la presutura de la arteria y reservando los hilos sin anudar para el final del procedimiento. Estos hilos se fijan con mosquitos. A continuación se reintroduce la guía J a través del dispositivo de cierre y se retira éste, cambiándolo por un introductor estándar de 9F.
- Una vez puesto el pre-cierre vascular, se administra la heparina, 70 UI por Kg de peso intravenosa.



- Una vez puesto el pre-cierre vascular, se puede empezar a preparar la válvula.

### *Medición hemodinámica y aortografía*

- Por la arteria principal se sube un catéter de AL2 sobre una guía J hasta la aorta ascendente. Después se retira la guía J y se cambia por una guía recta, que se utiliza para cruzar la válvula aórtica (ver documento de valoración de áreas valvulares). Una vez la guía recta está dentro del ventrículo izquierdo, se retira el catéter AL2 y se avanza un catéter pigtail hasta el ventrículo izquierdo. Se retira la guía, se lava el catéter y se monitoriza la presión.
- Por la arteria contralateral se avanza un pigtail hasta la aorta ascendente, se lava y se monitoriza la presión. En este punto se comprueban los ceros y se mide el gradiente valvular aórtico.
- Se coloca el catéter pigtail aórtico en el seno de Valsalva posterior; se realizan tests de 10 ml de contraste hasta encontrar una proyección en que se identifiquen bien los 3 senos y éstos queden alineados en un plano; se realiza una aortografía con unos 25 ml de contraste en 2 segundos. Se deja el pigtail en esta posición.

### *Valvuloplastia aórtica*

- La valvuloplastia aórtica puede realizarse cuando la válvula protésica esté totalmente preparada.
- A través del pigtail que está colocado en el VI se introduce la guía de alto soporte, que previamente se ha preformado de acuerdo a las características del ventrículo. La guía se coloca en el VI de modo que se dirija hacia el ápex y cara anterolateral, evitando la interferencia con el aparato mitral. Una vez bien situada, se retira el pigtail manteniendo la guía en su sitio.

- A través de la guía de alto soporte se retira el introductor de 9F y se implanta el introductor específico del dispositivo, habitualmente 18 F, con control radioscópico.
- Se utiliza un balón de valvuloplastia aórtica de tamaño igual o inferior al anillo valvular aórtico; se prepara con una jeringa de presión rellena de contraste diluido con salino.
- Se sube el balón sobre la guía de alto soporte hasta la aorta ascendente, justo por encima de la válvula aórtica. Una vez allí, se comprueba de nuevo muy brevemente (5 segundos) la función del marcapasos, esta vez a 180 latidos por minuto. Durante la estimulación se tiene que obtener una captura constante y una presión aórtica igual o menor de 50 mm Hg; tras probar el marcapasos en este punto, se comprueba la presión aórtica del paciente, que debe ser superior a 100 mm Hg; si la presión es baja, se debe corregir antes de la valvuloplastia.
- Se avanza el balón sobre la guía hasta que la válvula aórtica quede entre las marcas radioopacas; se comienza la estimulación rápida y se realiza el inflado rápido del balón de valvuloplastia hasta su completa expansión, manteniéndolo así 3-4 segundos; a continuación se deshincha el balón y se corta la estimulación, dejando el marcapasos a 40 lpm en función demanda. Se retira el balón manteniendo la guía en su sitio y se reevalúa la presión y saturación de oxígeno del paciente.

### *Implante de la válvula*

- El implante requiere dos operadores. Uno maneja el catéter y el otro el sistema de liberación.
- Se vuelve a comprobar que la posición del pigtail aórtico es correcta, en el plano valvular, en el seno de Valsalva posterior.
- Se introduce la válvula sobre la guía de alto soporte, y se avanza por la aorta abdominal y el cayado con control radioscópico. Se sigue avanzando hasta el

plano valvular aórtico, y se cruza el mismo unos milímetros, dejando la marca radioopaca distal unos 7 mm por debajo del anillo aórtico.

- El segundo operador comienza la liberación de la válvula. Cuando la vaina comienza a retirarse, se hace una inyección de control con unos 15 ml de contraste, y se recoloca (primer operador) si es preciso.
- Se sigue retirando despacio la vaina hasta que se pierde la presión aórtica. En este momento se vuelve a hacer otra inyección de control y se recoloca la válvula si es preciso; se retira la vaina más deprisa hasta obtener de nuevo una onda de pulso; en este momento la válvula todavía no está del todo liberada, pero es plenamente funcional. Se repite la angiografía y se valora si es preciso corregir la posición.
- Se completa la liberación de la válvula, comprobándose en diferentes proyecciones la desinserción del sistema de sujeción al catéter.
- Se retira la punta del sistema de liberación del ventrículo izquierdo, hasta la aorta y dentro del catéter de liberación, y se retira todo el sistema, dejando la guía de alto soporte en el VI.

### *Comprobación funcional*

- Se valora la presión aórtica del paciente.
- Se reintroduce un catéter pigtail en VI, se repiten los ceros y se mide el gradiente valvular.
- Se retira el catéter pigtail del VI hasta el plano supravalvular y se repite una aortografía para valorar la competencia valvular.
- Se considera un resultado satisfactorio un gradiente medio casi nulo (menor de 10 mm Hg), con una regurgitación 2+ o menor y ausencia de complicaciones.
- Si el resultado es satisfactorio, se procede al cierre arterial.

### *Hemostasia*

Se recuperan los hilos insertados previamente, se humedecen y se hacen nudos corredizos; al tiempo que se retira el introductor, se atan los nudos de los dos hilos sucesivamente, y se comprime la arteria si es preciso. Por último, se comprueba la eficacia de la hemostasia haciendo una angiografía contralateral. La arteria contralateral se puede sellar con cualquier sistema percutáneo o dejarla para monitorización. El electrodo de marcapasos se mantiene en el VD, conectado al generador.

### *Tras el procedimiento*

Se retira la sedación, se comprueba la función neurológica y se continúa vigilando al paciente hemodinámica y respiratoriamente hasta su traslado a la unidad coronaria.



## RERERENCIAS

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in europe: The euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-1243
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-2496
3. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: A european experience. *Curr Probl Cardiol*. 2007;32:609-661
4. Martinsson A, Li X, Andersson C, Nilsson J, Smith JG, Sundquist K. Temporal trends in the incidence and prognosis of aortic stenosis: A nationwide study of the swedish population. *Circulation*. 2015;131:988-994
5. Patel DK, Green KD, Fudim M, Harrell FE, Wang TJ, Robbins MA. Racial differences in the prevalence of severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000879
6. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-1011
7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:630-634
8. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: An echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1220-1225
9. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: Disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1002-1012
10. Ferreira-Gonzalez I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Gonzalez-Alujas T, Evangelista A, Brotons C, Moral I, Permanyer-Miralda G, Garcia-Dorado D, Tornos P. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: A population-based study in a mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:1022-1030
11. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:162-172
12. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM, Kronzon I. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med*. 2002;162:2345-2347
13. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:545-550
14. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: Implications for secondary prevention. *Circulation*. 2000;101:2497-2502

15. Cheitlin MD, Gertz EW, Brundage BH, Carlson CJ, Quash JA, Bode RS, Jr. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. *Am Heart J*. 1979;98:689-700
16. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343:611-617
17. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111:3290-3295
18. Bach DS, Cimino N, Deeb GM. Unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2018-2019
19. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Kräyenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J*. 1987;8:471-483
20. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95:2262-2270
21. Kitai T, Honda S, Okada Y, Tani T, Kim K, Kaji S, Ehara N, Kinoshita M, Kobori A, Yamamuro A, Kita T, Furukawa Y. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart*. 2011;97:2029-2032
22. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009;104:972-977
23. Bergler-Klein J. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004;109:2302-2308
24. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Pierard L, Guéret P. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120:69-75
25. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Attena E, Donal E, Pierard L. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and b-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2010;105:383-388
26. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;61:123-130
27. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38:61-67
28. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC, Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J*. 1980;99:419-424
29. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W, Kubler W. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66:1105-1110
30. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-1607
31. Martinez-Selles M, Gomez Doblas JJ, Carro Hevia A, Garcia de la Villa B, Ferreira-Gonzalez I, Alonso Tello A, Andion Ogando R, Ripoll Vera T, Arribas Jimenez A, Carrillo P, Rodriguez Pascual C, Casares i Romeva M, Borrás X, Cornide L, Lopez-Palop R. Prospective registry of symptomatic severe aortic stenosis in octogenarians: A need for intervention. *J Intern Med*. 2014;275:608-620
32. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD. 2014 aha/acc guideline for the

- management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:e57-e185
33. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: Eae/ase recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1-23; quiz 101-102
  34. Cormier B, Iung B, Porte JM, Barbant S, Vahanian A. Value of multiplane transesophageal echocardiography in determining aortic valve area in aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1996;77:882-885
  35. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: Eae/ase recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1-23
  36. Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC, Bloch A. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2002;11:204-209
  37. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes DR, Jr. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: The clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation*. 2002;106:809-813
  38. Monin JL. Low-gradient aortic stenosis: Operative risk stratification and predictors for long-term outcome: A multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108:319-324
  39. Quere JP. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 2006;113:1738-1744
  40. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E, Ducrocq G, Lepage L, Detaint D, Hyafil F, Himbert D, Pasi N, Laissy JP, Iung B, Vahanian A. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: Implications for transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:186-194
  41. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2001;104:2205-2209
  42. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, Schemper M, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110:1291-1295
  43. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343-1356
  44. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-1701
  45. Mulder DG, Mazzei EA, MacAlpin RN. Ball-valve replacement for aortic valvular disease. A follow-up evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1966;52:76-85
  46. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in north america comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in



- risks, valve types, and outcomes in the society of thoracic surgeons national database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:82-90
47. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-2198
  48. Iung B. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: Why are so many denied surgery? *Eur Heart J.* 2005;26:2714-2720
  49. Chukwuemeka A, Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, David TE. Valve surgery in octogenarians: A safe option with good medium-term results. *J Heart Valve Dis.* 2006;15:191-196; discussion 196
  50. O'Neill WW. Predictors of long-term survival after percutaneous aortic valvuloplasty: Report of the mansfield scientific balloon aortic valvuloplasty registry. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:193-198
  51. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: An alternative to valve replacement? *Lancet.* 1986;1:63-67
  52. Letac B, Cribier A, Koning R, Bellefleur JP. Results of percutaneous transluminal valvuloplasty in 218 adults with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1988;62:598-605
  53. Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Goldstein SA, Syed AI, Gaglia MA, Jr., Weissman G, Maluenda G, Gonzalez MA, Wakabayashi K, Collins SD, Torguson R, Okubagzi P, Xue Z, Kent KM, Lindsay J, Waksman R. Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:1150-1156
  54. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. *Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs.* 1992.
  55. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet.* 2000;356:1403-1405
  56. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (tavi): A 20-year odyssey. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105:146-152
  57. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation.* 2002;106:3006-3008
  58. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:698-703
  59. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, Tapiero S, Litzler PY, Bessou JP, Babaliaros V. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: Mid-term follow-up from the initial feasibility studies: The french experience. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1214-1223
  60. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW. Percutaneous implantation of the corevalve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: The siegburg first-in-man study. *Circulation.* 2006;114:1616-1624
  61. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P,

- Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790-1798
62. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou J-P, Leon MB. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:698-703
  63. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB, Jr., Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte JV, Resar JR, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Popma JJ. 2-year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:113-121
  64. Webb J, Gerosa G, Lefevre T, Leipsic J, Spence M, Thomas M, Thielmann M, Treede H, Wendler O, Walther T. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2235-2243
  65. Manoharan G. Evolut r 26 and 29 ce studies: 6 months results. Mayo 2015. EuroPCR. Paris. . 2015
  66. Schaff HV. Transcatheter aortic-valve implantation — at what price? *N Engl J Med*. 2011;364:2256-2258
  67. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, Svensson LG, Kodali SK, Kapadia S, Rajeswaran J, Anderson WN, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Leon MB, Smith CR. Transcatheter (tavr) versus surgical (avr) aortic valve replacement: Occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the partner trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:832-843 e813
  68. Muñoz-García AJ, del Valle R, Trillo-Nouche R, Elízaga J, Gimeno F, Hernández-Antolín R, Teles R, de Gama Ribeiro V, Molina E, Cequier Á, Urbano-Carrillo C, Cruz-González I, Payaslian M, Patricio L, Szejfman M, Íñiguez A, Rodríguez V, Scuteri A, Caorsi C, López-Otero D, Avanzas P, Alonso-Briales JH, Hernández-García JM, Morís C. The ibero-american transcatheter aortic valve implantation registry with the corevalve prosthesis. Early and long-term results. *Int J Cardiol*. 2013;169:359-365
  69. Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N, Goicolea J, Ussia GP, Kala P, Wenaweser P, Zembala M, Nickenig G, Alegria Barrero E, Snow T, Lung B, Zamorano P, Schuler G, Corti R, Alfieri O, Prendergast B, Ludman P, Windecker S, Sabate M, Gilard M, Witowski A, Danenberg H, Schroeder E, Romeo F, Macaya C, Derumeaux G, Maggioni A, Tavazzi L. The 2011-12 pilot european sentinel registry of transcatheter aortic valve implantation: In-hospital results in 4,571 patients. *EuroIntervention*. 2013;8:1362-1371
  70. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, Thomas M, Kovac J, Spyrt T, MacCarthy PA, Wendler O, Hildick-Smith D, Davies SW, Trivedi U, Blackman DJ, Levy RD, Brecker SJD, Baumbach A, Daniel T, Gray H, Mullen MJ. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2130-2138
  71. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;123:299-308
  72. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtlander T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (tavi): A meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*. 2012;8:129-138
  73. Cao C, Ang SC, Indraratna P, Manganas C, Bannon P, Black D, Tian D, Yan TD. Systematic review and meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus

- surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2:10-23
74. Panchal HB, Ladia V, Desai S, Shah T, Ramu V. A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2013;112:850-860
  75. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, Osten M, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, DeVarennes B, Chisholm R, Peterson MD, Lichtenstein SV, Nietlispach F, Doyle D, DeLarochelliere R, Teoh K, Chu V, Dancea A, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, Horlick E. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: Acute and late outcomes of the multicenter canadian experience. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1080-1090
  76. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, Tarantini G, Sinning J-M, Nickenig G, Capodanno D, Tamburino C, Latib A, Colombo A, Kapadia SR. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1585-1595
  77. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, Eggebrecht H, Senges J, Richardt G. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: Incidence and early outcome. Results from the german transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart.* 2011;97:899-906
  78. Van Belle E, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, Iung B, Dallongeville J, Eltchaninoff H, Laskar M, Leprince P, Lievre M, Banfi C, Auffray JL, Delhay C, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leguerrier A, Prat A, Gilard M, Teiger E. Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: Analysis of predictors and impact on long-term mortality: Insights from the france2 registry. *Circulation.* 2014;129:1415-1427
  79. Jilaihawi H, Kashif M, Fontana G, Furugen A, Shiota T, Friede G, Makhija R, Doctor N, Leon MB, Makkar RR. Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1275-1286
  80. Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: Comparison of medtronic-corevalve, edwards-sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80:128-138
  81. Willson AB, Webb JG, LaBounty TM, Achenbach S, Moss R, Wheeler M, Thompson C, Min JK, Gurvitch R, Norgaard BL, Hague CJ, Toggweiler S, Binder R, Freeman M, Poulter R, Poulsen S, Wood DA, Leipsic J. 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1287-1294
  82. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann F-J, Kurz T, Tölg R, Zachow D, Guerra E, Massberg S, Schäfer U, El-Mawardi M, Richardt G. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JAMA.* 2014;311:1503
  83. Muñoz-García AJ, Muñoz-García E, Alonso-Briales JH, Hernández-García JM. Trastornos de la conducción auriculoventricular tras el implante valvular aórtico transcáteter. *Rev Esp Cardiol.* 2015;15:44-48
  84. Gutiérrez E, Angulo Ro, Elízaga J, Fernández-Avilés F. ¿se está controlando las complicaciones del tavi? *Rev Esp Cardiol.* 2015;15:36-43

85. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, Kapadia S, Lerakis S, Cheema AN, Gutierrez-Ibanes E, Munoz-Garcia AJ, Pan M, Webb JG, Herrmann HC, Kodali S, Nombela-Franco L, Tamburino C, Jilaihwai H, Masson JB, de Brito FS, Jr., Ferreira MC, Lima VC, Mangione JA, Iung B, Vahanian A, Durand E, Tuzcu EM, Hayek SS, Angulo-Llanos R, Gomez-Doblas JJ, Castillo JC, Dvir D, Leon MB, Garcia E, Cobiella J, Vilacosta I, Barbanti M, R RM, Ribeiro HB, Urena M, Dumont E, Pibarot P, Lopez J, San Roman A, Rodes-Cabau J. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: Results from a large multicenter registry. *Circulation*. 2015;131:1566-1574
86. Del Trigo M, Muñoz-Garcia A, Wijeyesundera H, Nombela-Franco L, Cheema A, Gutierrez E, Serra V, Kefer J, Amat-Santos I, Benitez L, Mewa J, Jiménez-Quevedo P, Al Nasser S, Garcia del Blanco B, Dager A, Abdul-Jawad Altisent O, Puri R, Campelo-Parada F, Dahou A, Dumont E, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Incidence, timing and predictors of valve hemodynamic deterioration after transcatheter aortic valve replacement: Results from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol. Aceptado para publicación*. 2015
87. Barbanti M, Petronio AS, Etti F, Latib A, Bedogni F, De Marco F, Poli A, Boschetti C, De Carlo M, Fiorina C, Colombo A, Brambilla N, Bruschi G, Martina P, Pandolfi C, Giannini C, Curello S, Sgroi C, Gulino S, Patane M, Ohno Y, Tamburino C, Attizzani GF, Imme S, Gentili A. 5-year outcomes after transcatheter aortic valve implantation with corevalve prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1084-1091
88. Cribier A, Durand E, Eltchaninoff H. Patient selection for tavi in 2014: Is it justified to treat low- or intermediate-risk patients? The cardiologist's view. *EuroIntervention*. 2014;10:U16-U21
89. Medtronic-Cardiovascular. Surgical replacement and transcatheter aortic valve implantation (surtavi). In clinicaltrials.Gov. Bethesda (md): National library of medicine (us). 2015. Identifier nct01586910. Disponible en <https://clinicaltrials.Gov/ct2/show/nct01586910>
- 2015
90. Edwards-Lifesciences. The partner ii trial: Placement of aortic transcatheter valves. In clinicaltrials.Gov.Bethesda (md): National library of medicine (us). 2015. Identificador nct01314313. Disponible en <https://clinicaltrials.Gov/ct2/show/nct01314313>. 2015
91. Brennan JM, Holmes DR, Sherwood MW, Edwards FH, Carroll JD, Grover FL, Tuzcu EM, Thourani V, Brindis RG, Shahian DM, Svensson LG, O'Brien SM, Shewan CM, Hewitt K, Gammie JS, Rumsfeld JS, Peterson ED, Mack MJ. The association of transcatheter aortic valve replacement availability and hospital aortic valve replacement volume and mortality in the united states. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:2016-2022; discussion 2022
92. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;1:74-81
93. Lindman BR, Alexander KP, O'Gara PT, Afzal J. Futility, benefit, and transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:707-716
94. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Lei Y, Vilain K, Walczak J, Kodali SK, Lasala JM, O'Neill WW, Davidson CJ, Smith CR, Leon MB, Cohen DJ. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: Results from the placement of aortic transcatheter valves (partner) trial (cohort b). *Circulation*. 2012;125:1102-1109
95. Arnold SV, Reynolds MR, Lei Y, Magnuson EA, Kirtane AJ, Kodali SK, Zajarias A, Thourani VH, Green P, Rodes-Cabau J, Beohar N, Mack MJ, Leon MB, Cohen DJ. Predictors of poor outcomes after transcatheter aortic valve replacement: Results from the partner (placement of aortic transcatheter valve) trial. *Circulation*. 2014;129:2682-2690

96. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb JG, Herrmann HC, Bavaria JE, Kodali S, Brown DL, Bowers B, Dewey TM, Svensson LG, Tuzcu M, Moses JW, Williams MR, Siegel RJ, Akin JJ, Anderson WN, Pocock S, Smith CR, Leon MB. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1696-1704
97. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Himbert D, Tchetché D, Carrie D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Boschât J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favereau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012;366:1705-1715
98. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, Kalesan B, Juni P, Carrel T, Bischoff S, Schoenenberger CM, Stuck AE, Windecker S, Wenaweser P. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:489-496
99. Schoenenberger AW, Stortecky S, Neumann S, Moser A, Juni P, Carrel T, Huber C, Gandon M, Bischoff S, Schoenenberger CM, Stuck AE, Windecker S, Wenaweser P. Predictors of functional decline in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (tavi). *Eur Heart J*. 2013;34:684-692
100. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, Wolfson C. Frailty: An emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:731-737
101. Green P, Woglom AE, Genereux P, Daneault B, Paradis JM, Schnell S, Hawkey M, Maurer MS, Kirtane AJ, Kodali S, Moses JW, Leon MB, Smith CR, Williams M. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: A single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:974-981
102. Lindman BR, Pibarot P, Arnold SV, Suri RM, McAndrew TC, Maniar HS, Zajarias A, Kodali S, Kirtane AJ, Thourani VH, Tuzcu EM, Svensson LG, Waksman R, Smith CR, Leon MB. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with diabetes and severe aortic stenosis at high risk for surgery: An analysis of the partner trial (placement of aortic transcatheter valve). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1090-1099
103. Norton JM. Toward consistent definitions for preload and afterload. *Adv Physiol Educ*. 2001;25:53-61
104. Rothe C. Toward consistent definitions for preload and afterload--revisited. *Adv Physiol Educ*. 2003;27:44-45; author reply 89-90
105. Nichols WW, O'Rourke M, Vlachopoulos C. *McDonald's blood flow in arteries 6th edition: Theoretical, experimental and clinical principles*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2011.
106. Cramariuc D, Rieck AE, Staal EM, Wachtell K, Eriksen E, Rossebø AB, Gerdts E. Factors influencing left ventricular structure and stress-corrected systolic function in men and women with asymptomatic aortic valve stenosis (a seas substudy). *Am J Cardiol*. 2008;101:510-515
107. Gerdts E, Cramariuc D, de Simone G, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the life study). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:809-815
108. Gerdts E, Okin PM, de Simone G, Cramariuc D, Wachtell K, Boman K, Devereux RB. Gender differences in left ventricular structure and function during antihypertensive treatment: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2008;51:1109-1114



109. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the us adult population. Results from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25:305-313
110. Gillespie C, Hurvitz K. Prevalence of hypertension and controlled hypertension — united states, 2007–2010. *MMWR Suppl*. 2013;62(03);144-148
111. Banegas Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en españa. Situación actual y perspectivas. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2005;22:353-362
112. Braunwald E. Cardiopatías valvulares. In: Fauci B, Isselbacher et al., ed. *Harrison. Principios de medicina interna. Edición española*. 1998:1505-1508.
113. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, Nicolosi GL. Symptomatic aortic stenosis: Does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension*. 2003;41:1268-1272
114. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: Implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:291-298
115. Pate GE. Association between aortic stenosis and hypertension. *J Heart Valve Dis*. 2002;11:612-614
116. Sabaté M, Cánovas S, García E, Hernández Antolín R, Maroto L, Hernández JM, Alonso Briales JH, Muñoz García AJ, Gutiérrez-Ibañes E, Rodríguez-Roda J. Predictores de mortalidad hospitalaria y a medio plazo tras el reemplazo valvular aórtico transcatóter: Datos del registro nacional tavi 2010-2011. *Rev Esp Cardiol*. 2013;20:174-183
117. Rieck AE, Cramariuc D, Staal EM, Rossebo AB, Wachtell K, Gerdts E. Impact of hypertension on left ventricular structure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (a seas substudy). *J Hypertens*. 2010;28:377-383
118. Eveborn GW, Schirmer H, Lunde P, Heggelund G, Hansen JB, Rasmussen K. Assessment of risk factors for developing incident aortic stenosis: The tromso study. *Eur J Epidemiol*. 2014;29:567-575
119. Capoulade R, Clavel MA, Mathieu P, Cote N, Dumesnil JG, Arsenault M, Bedard E, Pibarot P. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:1262-1272
120. Bermejo J. The effects of hypertension on aortic valve stenosis. *Heart*. 2005;91:280-282
121. Kadem L. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart*. 2005;91:354-361
122. Little SH, Chan KL, Burwash IG. Impact of blood pressure on the doppler echocardiographic assessment of severity of aortic stenosis. *Heart*. 2007;93:848-855
123. Eleid MF, Nishimura RA, Borlaug BA, Sorajja P. Invasive measures of afterload in low gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2013;6:703-710
124. Jimenez-Candil J, Bermejo J, Yotti R, Cortina C, Moreno M, Cantalapiedra JL, Garcia-Fernandez MA. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with aortic valve stenosis: A drug withdrawal study. *Heart*. 2005;91:1311-1318
125. Gavina C, Falcao-Pires I, Rodrigues J, Marinho B, Goncalves N, Lopes R, Amorim MJ, Almeida J, Pinho P, Goncalves A, Rocha-Goncalves F, Leite-Moreira A. Load independent impairment of reverse remodeling after valve replacement in hypertensive aortic stenosis patients. *Int J Cardiol*. 2014;170:324-330
126. Perlman GY, Loncar S, Pollak A, Gilon D, Alcalai R, Planer D, Lotan C, Danenberg HD. Post-procedural hypertension following transcatheter aortic valve implantation: Incidence and clinical significance. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:472-478

127. Reinthaler M, Stahli BE, Gopalamurugan AB, Xiu PY, Aggarwal SK, Frohlich G, Delahunty N, Mullen MJ. Post-procedural arterial hypertension: Implications for clinical outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Heart Valve Dis.* 2014;23:675-682
128. Estafanous FG, Tarazi RC, Buckley S, Taylor PC. Arterial hypertension in immediate postoperative period after valve replacement. *Br Heart J.* 1978;40:718-724
129. Layton C, Monro J, Brigden W, McDonald A, McDonald L, Weaver J. Systemic hypertension after homograft aortic valvar replacement. A cause of late homograft failure. *Lancet.* 1973;2:1343-1347
130. Westerhof N, Stergiopulos N, Noble M. *Snapshots of hemodynamics.* New York: Springer; 2005.
131. Nichols WW, O'Rourke M, Vlachopoulos C. The nature of flow of a liquid. *Mcdonald's blood flow in arteries 6th edition: Theoretical, experimental and clinical principles.* CRC Press; 2011:13-54.
132. Nichols WW, O'Rourke M, Vlachopoulos C. Vascular impedance. *Mcdonald's blood flow in arteries 6th edition: Theoretical, experimental and clinical principles.* CRC Press; 2011:273-309.
133. Stergiopulos N, Meister JJ, Westerhof N. Evaluation of methods for estimation of total arterial compliance. *Am J Physiol.* 1995;268:H1540-1548
134. Nichols WW, O'Rourke M, Vlachopoulos C. Properties of the arterial wall. *Mcdonald's blood flow in arteries 6th edition: Theoretical, experimental and clinical principles.* CRC Press; 2011:55-75.
135. Westerhof N, Westerhof BE. A review of methods to determine the functional arterial parameters stiffness and resistance. *J Hypertens.* 2013;31:1769-1775
136. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial windkessel. *Med Biol Eng Comput.* 2009;47:131-141
137. Westerhof N, Bosman F, De Vries CJ, Noordergraaf A. Analog studies of the human systemic arterial tree. *J Biomech.* 1969;2:121-143
138. Stergiopulos N, Segers P, Westerhof N. Use of pulse pressure method for estimating total arterial compliance in vivo. *Am J Physiol.* 1999;276:H424-428
139. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. Vascular impedance. In: Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C, eds. *Mcdonald's blood flow in arteries 6th edition: Theoretical, experimental and clinical principles.* London: Hodder Arnold (Hachette UK); 2011:273-306.
140. Parker KH. An introduction to wave intensity analysis. *Med Biol Eng Comput.* 2009;47:175-188
141. Parker KH, Alastruey J, Stan GB. Arterial reservoir-excess pressure and ventricular work. *Med Biol Eng Comput.* 2012;50:419-424
142. Davies JE, Baksi J, Francis DP, Hadjiloizou N, Whinnett ZI, Manisty CH, Aguado-Sierra J, Foale RA, Malik IS, Tyberg JV, Parker KH, Mayet J, Hughes AD. The arterial reservoir pressure increases with aging and is the major determinant of the aortic augmentation index. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:H580-586
143. Wang JJ, O'Brien AB, Shrive NG, Parker KH, Tyberg JV. Time-domain representation of ventricular-arterial coupling as a windkessel and wave system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H1358-1368
144. Wang JJ, Shrive NG, Parker KH, Hughes AD, Tyberg JV. Wave propagation and reflection in the canine aorta: Analysis using a reservoir-wave approach. *Can J Cardiol.* 2011;27:389 e381-310
145. Heffernan KS, Yoon ES, Sharman JE, Davies JE, Shih YT, Chen CH, Fernhall B, Jae SY. Resistance exercise training reduces arterial reservoir pressure in older adults with prehypertension and hypertension. *Hypertens Res.* 2013;36:422-427
146. Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP, Manisty CH, Aguado-Sierra J, Willson K, Foale RA, Malik IS, Hughes AD, Parker KH, Mayet J. Evidence of a dominant backward-

- propagating "suction" wave responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2006;113:1768-1778
147. Davies JE, Sen S, Broyd C, Hadjiloizou N, Baksi J, Francis DP, Foale RA, Parker KH, Hughes AD, Chukwuemeka A, Casula R, Malik IS, Mikhail GW, Mayet J. Arterial pulse wave dynamics after percutaneous aortic valve replacement: Fall in coronary diastolic suction with increasing heart rate as a basis for angina symptoms in aortic stenosis. *Circulation*. 2011;124:1565-1572
  148. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, Tarkin J, Petraco R, Broyd C, Jabbour R, Sethi A, Baker CS, Bellamy M, Al-Bustami M, Hackett D, Khan M, Lefroy D, Parker KH, Hughes AD, Francis DP, Di Mario C, Mayet J, Davies JE. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: Results of the advise (adenosine vasodilator independent stenosis evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1392-1402
  149. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-271
  150. Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography – basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5:133-148
  151. Oguri A, Yamamoto M, Mouillet G, Gilard M, Laskar M, Eltchaninoff H, Fajadet J, Iung B, Donzeau-Gouge P, Leprince P, Leguerrier A, Prat A, Lievre M, Chevreul K, Dubois-Rande JL, Chopard R, Van Belle E, Otsuka T, Teiger E. Clinical outcomes and safety of transfemoral aortic valve implantation under general versus local anesthesia: Subanalysis of the french aortic national corevalve and edwards 2 registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:602-610
  152. Gutiérrez-Ibañes E, Elízaga-Corrales J, Yotti-Álvarez R, Vázquez-Álvarez ME, Martínez-Sellés M, Fernández-Avilés F. Protocolo asistencial de sustitución valvular aórtica con catéter. In: Fernández-Avilés F, Zamora HB, Ibañes EG, Fernández PLS, Álvarez MEV, eds. *Protocolos del servicio de cardiología*. Madrid: Hospital Gregorio Marañón; 2012:244-264.
  153. Laskey WK, Kussmaul WG, Noordergraaf A. Systemic arterial response to exercise in patients with aortic valve stenosis. *Circulation*. 2009;119:996-1004
  154. Chemla D, Hebert JL, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P, Lecarpentier Y. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol*. 1998;274:H500-505
  155. Laskey WK, Parker HG, Ferrari VA, Kussmaul WG, Noordergraaf A. Estimation of total systemic arterial compliance in humans. *J Appl Physiol*. 1990;69:112-119
  156. Segers P, Leather HA, Verdonck P, Sun YY, Wouters PF. Preload-adjusted maximal power of right ventricle: Contribution of end-systolic p-v relation intercept. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:H1681-1687
  157. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res*. 1985;56:586-595
  158. Mynard JP, Penny DJ, Davidson MR, Smolich JJ. The reservoir-wave paradigm introduces error into arterial wave analysis: A computer modelling and in-vivo study. *J Hypertens*. 2012;30:734-743
  159. Penny DJ, Mynard JP, Smolich JJ. Aortic wave intensity analysis of ventricular-vascular interaction during incremental dobutamine infusion in adult sheep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H481-489



160. Tyberg JV, Davies JE, Wang Z, Whitelaw WA, Flewitt JA, Shrive NG, Francis DP, Hughes AD, Parker KH, Wang JJ. Wave intensity analysis and the development of the reservoir-wave approach. *Med Biol Eng Comput*. 2009;47:221-232
161. Athappan G, Gajulapalli RD, Sengodan P, Bhardwaj A, Ellis SG, Svensson L, Tuzcu EM, Kapadia SR. Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2101-2110
162. Samim M, Agostoni P, Hendrikse J, Budde RP, Nijhoff F, Kluin J, Ramjankhan F, Doevendans PA, Stella PR. Embrella embolic deflection device for cerebral protection during transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:799-805 e791-792
163. Rodes-Cabau J, Kahlert P, Neumann FJ, Schymik G, Webb JG, Amarenco P, Brott T, Garami Z, Gerosa G, Lefevre T, Plicht B, Pocock SJ, Schlamann M, Thomas M, Diamond B, Merioua I, Beyersdorf F, Vahanian A. Feasibility and exploratory efficacy evaluation of the embrella embolic deflector system for the prevention of cerebral emboli in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: The protavi-c pilot study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1146-1155
164. Praz F, Nietlispach F. Cerebral protection devices for transcatheter aortic valve implantation: Is better the enemy of good? *EuroIntervention*. 2013;9:S124-S128
165. Van Mieghem NM, Serruys PW. Embolic protection devices during tavi - the "proof of the pudding". *EuroIntervention*. 2012;8:25-29
166. Fraccaro C, Buja G, Tarantini G, Gasparetto V, Leoni L, Razzolini R, Corrado D, Bonato R, Basso C, Thiene G, Gerosa G, Isabella G, Illiceto S, Napodano M. Incidence, predictors, and outcome of conduction disorders after transcatheter self-expandable aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011;107:747-754
167. Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, Stortecky S, Bullesfeld L, Meier B, Wenaweser P, Windecker S. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing tavr: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:129-140
168. Binder RK, Rodes-Cabau J, Wood DA, Mok M, Leipsic J, De Larochelliere R, Toggweiler S, Dumont E, Freeman M, Willson AB, Webb JG. Transcatheter aortic valve replacement with the sapien 3: A new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:293-300
169. Kim CA, Rasania SP, Afilalo J, Popma JJ, Lipsitz LA, Kim DH. Functional status and quality of life after transcatheter aortic valve replacement: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:243-254
170. Bullesfeld L, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW, Labinaz M, den Heijer P, Mullen M, Tymchak W, Windecker S, Mueller R, Grube E. 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1650-1657
171. Gotzmann M, Pljakic A, Bojara W, Lindstaedt M, Ewers A, Germing A, Mugge A. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis-predictors of mortality and poor treatment response. *Am Heart J*. 2011;162:238-245 e231
172. Rivera A, Díez-Villanueva P, Angulo R, Levano G, Vázquez-Álvarez ME, Gutiérrez-Ibañes E, Elízaga-Corrales J, Fernández-Avilés F. Evolución a medio plazo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en quienes se realiza implante transcáteter de válvula aórtica. ¿existe un claro beneficio en su morbimortalidad? *Congreso de las enfermedades cardiovasculares (SEC)*. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:837
173. Gotzmann M, Knoop H, Ewers A, Mugge A, Walther JW. Impact of lung diseases on morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: Insights from spirometry and body plethysmography. *Am Heart J*. 2015;170:837-842 e831

174. Lindman BR, Otto CM. Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2013;128:1281-1283
175. Jimenez-Candil J. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with aortic valve stenosis: A drug withdrawal study. *Heart*. 2005;91:1311-1318
176. Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, Borlaug BA. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2013;128:1349-1353
177. Otsuki T, Maeda S, Sugawara J, Kesen Y, Murakami H, Tanabe T, Miyauchi T, Kuno S, Ajisaka R, Matsuda M. Age-related reduction of systemic arterial compliance relates to decreased aerobic capacity during sub-maximal exercise. *Hypertens Res*. 2006;29:759-765
178. Garcia D, Barenbrug PJ, Pibarot P, Dekker AL, van der Veen FH, Maessen JG, Dumesnil JG, Durand LG. A ventricular-vascular coupling model in presence of aortic stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H1874-1884
179. Kruszelnicka O, Chmiela M, Bobrowska B, Świerszcz J, Bhagavatula S, Bednarek J, Surdacki A, Nessler J, Hryniewiecki T. Depressed systemic arterial compliance is associated with the severity of heart failure symptoms in moderate-to-severe aortic stenosis: A cross-sectional retrospective study. *Int J Med Sci*. 2015;12:552-558
180. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:291-298
181. Ramamurthi A, Pandian NG, Gangadharamurthy D, Urbano-Moral JA, Kuvin JT, Patel AR, Weintraub AR. The syndrome of degenerative calcific aortic stenosis: Prevalence of multiple pathophysiologic disorders in association with valvular stenosis and their implications. *Echocardiography*. 2013;30:1-7
182. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1003-1011
183. Mitchell GF, Lacourciere Y, Ouellet JP, Izzo JL, Jr., Neutel J, Kerwin LJ, Block AJ, Pfeffer MA. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: The role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship. *Circulation*. 2003;108:1592-1598
184. Schultz MG, Davies JE, Roberts-Thomson P, Black JA, Hughes AD, Sharman JE. Exercise central (aortic) blood pressure is predominantly driven by forward traveling waves, not wave reflection. *Hypertension*. 2013;62:175-182
185. Shim Y, Hampton TG, Straley CA, Harrison JK, Spero LA, Bashore TM, Pasipoularides AD. Ejection load changes in aortic stenosis. Observations made after balloon aortic valvuloplasty. *Circ Res*. 1992;71:1174-1184
186. Pasipoularides A. Complementarity and competitiveness of the intrinsic and extrinsic components of the total ventricular load: Demonstration after valve replacement in aortic stenosis. *Am Heart J*. 2007;153:4-6
187. Imanaka K, Kohmoto O, Nishimura S, Yokote Y, Kyo S. Impact of postoperative blood pressure control on regression of left ventricular mass following valve replacement for aortic stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:994-999
188. Imanaka K, Kohmoto O, Nishimura S, Yokote Y, Kyo S. Strict control of blood pressure may have beneficial effects on regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement for pure aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39, Supplement 2:433
189. Zybach-Benz RE, Aeschbacher BC, Schwerzmann M. Impact of left ventricular hypertrophy late after aortic valve replacement for aortic stenosis on cardiovascular morbidity and mortality. *Int J Cardiol*. 2006;109:41-47

190. Lessick J, Mutlak D, Markiewicz W, Reisner SA. Failure of left ventricular hypertrophy to regress after surgery for aortic valve stenosis. *Echocardiography*. 2002;19:359-366
191. Lindman BR, Stewart WJ, Pibarot P, Hahn RT, Otto CM, Xu K, Devereux RB, Weissman NJ, Enriquez-Sarano M, Szeto WY, Makkar R, Miller DC, Lerakis S, Kapadia S, Bowers B, Greason KL, McAndrew TC, Lei Y, Leon MB, Douglas PS. Early regression of severe left ventricular hypertrophy after transcatheter aortic valve replacement is associated with decreased hospitalizations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:662-673
192. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115:2856-2864
193. Lauten A, Zahn R, Horack M, Sievert H, Linke A, Ferrari M, Harnath A, Grube E, Gerckens U, Kuck KH, Sack S, Senges J, Figulla HR. Transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:552-559
194. Katsanos S, Yiu KH, Clavel MA, Rodes-Cabau J, Leong D, van der Kley F, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Pibarot P, Delgado V. Impact of valvuloarterial impedance on 2-year outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:691-698
195. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Ann Forciea M, Frishman WH, Jaigobin C, Kostis JB, Mancia G, Oparil S, Ortiz E, Reisin E, Rich MW, Schocken DD, Weber MA, Wesley DJ, Harrington RA, Bates ER, Bhatt DL, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Fisher JD, Gardner TJ, Gentile F, Gilson MF, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Moliterno DJ, Mukherjee D, Rosenson RS, Stein JH, Weitz HH. Accf/aha 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: A report of the american college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents developed in collaboration with the american academy of neurology, american geriatrics society, american society for preventive cardiology, american society of hypertension, american society of nephrology, association of black cardiologists, and european society of hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5:259-352
196. Aronow WS. Hypertension guidelines. *Hypertension*. 2011;58:347-348
197. Aronow WS. Office management of hypertension in older persons. *Am J Med*. 2011;124:498-500
198. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: Cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005;46:200-204
199. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, Froissart M, Houillier P, Boutouyrie P. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69:350-357
200. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38:434-438
201. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: A comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;38:922-926